



# **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Medicina Veterinaria**

**Escuela Profesional de Medicina Veterinaria**

## **“Estrategias de control y eliminación de tuberculosis en ovinos y caprinos en el Perú”**

### **TESINA**

**Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario**

### **AUTOR**

**Jennifer Giovanna CÁRDENAS AVILÉS**

### **ASESOR**

**Mg. Rocío Silvia SANDOVAL MONZÓN**

**Lima, Perú**

**2019**



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Cárdenas J. Estrategias de control y eliminación de tuberculosis en ovinos y caprinos en el Perú [Tesina de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2019.

---

### Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Jennifer Giovanna Cárdenas Aviles
DNI	41933296
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8811-7750">https://orcid.org/0000-0002-8811-7750</a>
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Rocío Silvia Sandoval Monzón
DNI	40671202
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-6249-9076">https://orcid.org/0000-0002-6249-9076</a>
Datos de investigación	
Línea de investigación	Medicina y animales mayores
Grupo de investigación	Reproducción y Sanidad animal (GIRESA)
Agencia de financiamiento	Sin financiamiento
Ubicación geográfica de la investigación	País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: San Borja Av. Circunvalación 2800 Latitud: -12.056445 Longitud: -77.085994
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2018-2019
URL de disciplinas OCDE	Ciencia animal, Ciencia de productos lácteos <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.02.01">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.02.01</a>



Universidad Nacional Mayor de San Marcos  
Universidad del Perú, Decana de América  
Facultad de Medicina Veterinaria  
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

## PROGRAMA DE TUTORÍA EN INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO POR LA MODALIDAD DE EXAMEN DE APTITUD PROFESIONAL

En el Auditorio Principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el **martes 26 de marzo de 2019**, a las **12:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral N° **004-PROG-TUTORÍA/FMV-2018**, integrado por los siguientes profesores:

MV. PhD. César Gavidia Chucán  
MV. Mg. Rocío Sandoval Monzón  
MV. Mg. Alfredo Delgado Castro  
MV. Dra. Daphne Ramos Delgado

Presidente del Jurado  
Tutor  
Miembro del Jurado  
Miembro del Jurado


Luego de la instalación del Jurado, a cargo del Presidente del Jurado y bajo la dirección del mismo, la Bachiller Doña: **JENNIFER GIOVANNA CÁRDENAS AVILÉS** para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a sustentar públicamente la Tesina:

### “ESTRATEGIAS DE CONTROL Y ELIMINACIÓN DE TUBERCULOSIS EN OVINOS Y CAPRINOS EN EL PERU”

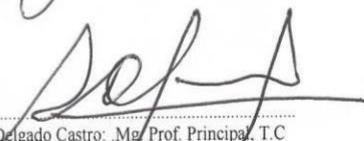
Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria de la Asesora de la Tesina y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **QUINCE (15)**.

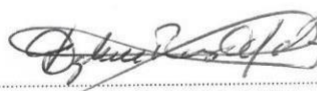
Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesina, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que ésta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **13:15 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de Tesina en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

  
César Gavidia Chucán: MV. PhD. Prof. Principal, D.E.

  
Rocío Sandoval Monzón: Mg. Prof. Asociada, D.E.

  
Alfredo Delgado Castro: Mg. Prof. Principal, T.C

  
Daphne Ramos Delgado: Dr. Prof. Principal D.E





UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA  
**Facultad de Medicina Veterinaria**  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

Trabajo sustentado y aprobado ante el Jurado designado por la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria mediante Resolución Directoral N° 004-PROG-TUTORÍA/FMV-2018.

PRESIDENTE:

  
CÉSAR CAVIDIA CHUCÁN

MIEMBROS :

  
ROCÍO SANDOVAL MONZÓN  
ASESOR DE LA TESINA

:   
ALFREDO DELGADO CASTRO

:   
DAPHNE RAMOS DELGADO

San Borja, 07 de mayo de 2019

Vº Bº



Dra. Daphne Ramos Delgado  
Directora

Escuela Profesional de Medicina Veterinaria



## ÍNDICE

CONTENIDO	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
2.1. Importancia de la producción de ovinos y caprinos en el Perú	3
2.2. Tuberculosis en ovinos y caprinos	6
2.3. Etiología de la tuberculosis en ovinos y caprinos	7
2.4. Prevalencia de la tuberculosis en ovinos y caprinos	12
2.5. Transmisión y fuentes de infección	14
2.5.1. Fuentes de infección	14
2.5.2. Hospederos	15
2.5.3. Formas de transmisión	17
2.5.4. Factores de riesgo en la transmisión de la tuberculosis	19
2.6. Tuberculosis como zoonosis	20
2.7. Fisiopatología	21
2.8. Signos clínicos	24
2.9. Diagnóstico	25
2.9.1. Hipersensibilidad cutánea	26
2.9.2. Tinción Ziehl-Neelsen	27
2.9.3. Serología	28
2.9.4. Aislamiento y tipificación	29
2.9.5. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	30
2.9.6. Lesiones	31
2.10. Estrategias de control y erradicación	33
2.10.1. Inicio de un programa de control y eliminación	34
2.10.2. Diagnóstico rutinario de los animales	35
2.10.3. Eliminación de los animales positivos	36
2.10.4. Creación de rebaños paralelos	37
2.10.5. Vacunación	37

2.10.6. Programa de control de tuberculosis en pequeños  
rumiantes

39

III. DISCUSIÓN 42

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 46

V. ANEXOS 55

---

---

### LISTA DE CUADROS

---

Nº	Título	Pág.
<b>Cuadro 1.</b>	Población de ovinos según departamento	4
<b>Cuadro 2.</b>	Condición socioeconómica de los productores de ovino según región natural	5
<b>Cuadro 3.</b>	Población de caprinos según departamento	5
<b>Cuadro 4.</b>	Micobacterias que causan enfermedades en animales y el hombre	7
<b>Cuadro 5.</b>	Principales formas de transmisión de las micobacterias	16

---



## LISTA DE FIGURAS

N°	Título	Pág.
<b>Figura 1.</b>	Fisiopatología de la tuberculosis	22
<b>Figura 2.</b>	Ilustración esquemática de la formación del granuloma tuberculoso	23
<b>Figura 3.</b>	Características microscópicas del granuloma tuberculoso	31
<b>Figura 4.</b>	Características microscópicas del granuloma tuberculoso	32
<b>Figura 5.</b>	Características microscópicas del granuloma tuberculoso	33
<b>Figura 6.</b>	Puntos fuertes de un programa de control y erradicación de tuberculosis bovina	38
<b>Figura 7.</b>	Puntos débiles de un programa de control y erradicación de tuberculosis bovina	39
<b>Figura 8.</b>	Dinámica de transmisión y estrategias de control y erradicación de la tuberculosis en caprinos y ovinos	40

## LISTA DE ANEXOS

N°	Título	Pág.
<b>Anexo 1.</b>	Reglamento para el control y erradicación de la tuberculosis bovina en Perú	53

## RESUMEN

La tuberculosis en los ovinos y caprinos es una enfermedad infecciosa crónica que origina principalmente signos clínicos respiratorios, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* y *M. caprae*. El impacto económico de esta enfermedad es muy amplio, ya que afecta irremediablemente la salud del animal al no existir un tratamiento eficaz y los animales afectados son decomisados totalmente al beneficio, originando grandes pérdidas económicas para los productores. La tuberculosis también tiene un gran impacto en la salud pública causando un serio riesgo para las personas que consumen leche fresca no pasteurizada, quesos y otros subproductos lácteos producidos con leche contaminada proveniente de ovejas y cabras infectadas. Además, en nuestro país la crianza de rumiantes menores principalmente es extensiva y precaria lo que dificulta establecer medidas de control de en estas especies. Actualmente no se conoce la prevalencia real de la enfermedad a nivel mundial y solo unos pocos países donde la crianza de ovinos y caprinos es una de las principales actividades ganaderas, están realizando investigaciones y estableciendo medidas de control y eliminación. Por lo tanto, el primer paso para iniciar un programa de control y eliminación es conocer la prevalencia nacional de la tuberculosis en ovinos y caprinos. Posteriormente, la difusión de la importancia de la enfermedad y cómo se transmite entre los animales y hacia el hombre permitirá que el productor mejore su sistema de manejo. El siguiente paso debe ser el diagnóstico en los rebaños utilizando la prueba de tuberculina debido a la facilidad de aplicación y bajo costo. Finalmente, ya que aún no contamos con una reglamentación para la eliminación de rumiantes menores positivos a tuberculosis, y puesto que en muchas partes del país la crianza de estas especies son el único sustento económico de ciertas localidades, será necesario implementar medidas de bioseguridad y fomentar la creación de hatos paralelos con animales negativos que vayan reemplazando paulatinamente a los animales positivos.

Palabras clave: tuberculosis, ovinos, caprinos, estrategias de control, eliminación  
ABSTRACT

Tuberculosis in sheep and goats is a chronic infectious disease that mainly causes clinical signs of respiratory disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis* and *M. caprae*. The economic impact of this disease can be wide-ranging, because inevitably affects the animal health since there is no effective treatment and the affected animals are totally condemned, causing great economic losses for producers. Tuberculosis also has a great impact on public health causing a serious risk for people who consume unpasteurized fresh milk, cheeses and other dairy by-products with contaminated milk from infected sheep and goats. Furthermore, in our country the small ruminants husbandry is mainly extensive and precarious, which makes it difficult to establish control measures for these species. Currently, the real prevalence of the disease is unknown globally, and only a few countries where sheep and goats are the main livestock, are conducting research and establishing control and elimination measures. Therefore, the first step to start a control and elimination program is to know the national tuberculosis prevalence in sheep and goats. Subsequently, the communication of the importance of the disease and how it is transmitted between animals and people will allow to improve his management system. The next step should be the herd diagnosis using the tuberculin test due to simple and inexpensive application. Finally, since we still do not have a sanitary regulation for the elimination of small ruminants positive for tuberculosis, and in many parts of the country the raising of these species is the only economic support of certain populations, it will be necessary to implement biosecurity measures and promote the creation of parallel herds with negative animals that gradually replace the positive animals.

Keywords: tuberculosis, sheep, goats, control strategies, elimination

## I. INTRODUCCIÓN

La crianza de ovinos y caprinos en nuestro país es una de las actividades ganaderas más extendidas entre medianos y pequeños productores. La mayor parte de éstos tiene un bajo nivel sociocultural, realizando una crianza de pastoreo, nomadismo y trashumancia de grupos de animales con un estrecho contacto entre ellos y sus pastores (MINAGRI, 2013). Muchos de estos productores no cuentan con la disponibilidad de un Médico Veterinario, ya sea por falta de recursos o por la ausencia de veterinarios en la zona. La presentación de enfermedades infecciosas casi nunca llega a un diagnóstico definitivo, mucho menos se ponen en práctica programas de eliminación de enfermedades, considerándose un factor de riesgo para la salud pública y una limitante para la implementación de un plan de control de enfermedades en el país (Thoen *et al.*, 2014).

Entre estas enfermedades, la tuberculosis en los pequeños rumiantes es una infección crónica que produce un efecto importante en los rebaños afectados ya que causa un serio impacto económico y representa un riesgo potencial para la salud humana (Aranaz, 2015). Esta enfermedad es producida por bacterias del género *Mycobacterium*, agrupadas en el complejo de lento crecimiento *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) que incluye también a *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) y *Mycobacterium caprae* (*M. caprae*), que causan tuberculosis principalmente en humanos, bovinos y cabras, respectivamente (Markey *et al.*, 2013).

La tuberculosis es transmitida vía inhalación o ingestión del agente causal y, a menor grado, por contacto a través de la penetración del agente por heridas en la piel (Matthews, 2016). Invariablemente, la inhalación es la principal vía de ingreso aún en aquellos animales que están al pastoreo y el sitio primario de infección natural es el tracto respiratorio (Quinn *et al.*, 2016; Constable *et al.*, 2017). Además, también se ha descrito el desarrollo de la infección por la ingestión de leche contaminada, infección intrauterina por semen infectado (Matthews, 2016), incluso pipetas contaminadas en la inseminación artificial (Quinn *et al.*, 2016) y hasta infecciones intramamarias por el uso de pezoneras

contaminadas en máquinas de ordeño con escaso manejo higiénico (Gortázar y Boadella, 2014; Pesciaroli *et al.*, 2014).

A pesar de que la literatura indica que las cabras son altamente susceptibles a la tuberculosis, también se ha demostrado que las ovejas llegan a ser infectadas por *M. bovis* y *M. caprae*, aunque la incidencia reportada usualmente es baja y los casos son detectados durante la inspección de rutina al beneficio (Pesciaroli *et al.*, 2014). Por el contrario, la tuberculosis en cabras ha sido reportada en muchos países, aunque no hay datos oficiales sobre su prevalencia (Bezoz *et al.*, 2012; Kassa *et al.*, 2012; Buendía *et al.*, 2013).

A nivel mundial, diversos estudios han demostrado la importancia económica de la tuberculosis como zoonosis (Langer y LoBue, 2014). De acuerdo con diversos estudios, el 30% de la población mundial está infectada con tuberculosis, aproximadamente 9 millones de personas por año adquieren la enfermedad y 1.7 millones mueren por ello al año. Un 10% de los casos son originados por el contacto con animales enfermos o por consumir leche o subproductos lácteos no pasteurizados provenientes de cabras y ovejas infectadas (Bauerfeind *et al.*, 2016; Vidal *et al.*, 2018).

El objetivo de este trabajo es presentar una revisión sobre las diversas estrategias utilizadas para controlar y erradicar la tuberculosis en los ovinos y caprinos en diversas partes del mundo. Entender estas estrategias ayudará a que los médicos veterinarios y criadores del país elijan métodos adecuados según su manejo y recursos para controlar esta enfermedad que perjudica silenciosamente la rentabilidad de la ganadería y que además es potencialmente zoonótica.

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Importancia de la producción de ovinos y caprinos en el Perú

La crianza de ovinos y caprinos en nuestro país está mayormente en manos de pequeños y medianos productores. En el caso de los ovinos, el 92% de la población de aproximadamente 9 millones y medio, se encuentra en la sierra (MINAGRI, 2017), mientras que los caprinos se concentran principalmente en la costa, teniendo una población aproximada de 2 millones de cabezas (MINAGRI, 2010).

La mayor parte de los ovinos en Perú se encuentra en la sierra, donde se cría aproximadamente el 92% de la población total. Las regiones de Puno, Cusco y Junín tienen las mayores poblaciones de ovinos, con el 22%, 13% y 9%, de la población nacional, respectivamente (MINAGRI, 2017). En el censo del año 2012 (MINAGRI, 2013) se determinó una población total de 9'341,721 ovinos, distribuidos principalmente en las regiones de Puno (2'036,687 cabezas), Cusco (1'208,799 cabezas), Junín (847,867 cabezas), Ancash (669,227 cabezas), Huánuco (668,159 cabezas) y Huancaavelica (628,159 cabezas) (Cuadro 1).

Según la situación socioeconómica de los productores de ovinos, el 45% de estos ovinos son criados por productores con pobreza y pobreza extrema (Cuadro 2). Además, el ingreso promedio que obtienen los criadores es de S/. 640 al año (MINAGRI, 2017). A diferencia de los bovinos, los ovinos son animales que permiten un fácil manejo, tienen una buena rusticidad, sobreviven mejor en períodos de escasez de alimentos y soportan mejor las enfermedades infecciosas y parasitarias (MINAGRI, 2017). Además, de ellos los productores obtienen carne, leche, pieles y lana (MINAGRI, 2013).

Cuadro 1. Población de ovinos según región (2012)

Departamento	Número de cabezas
Amazonas	11,388
Ancash	669,227

Apurímac	501,492
Arequipa	224,525
Ayacucho	603,429
Cajamarca	263,610
Cusco	1'208,799
Huancavelica	628,159
Huánuco	668,560
Ica	30,722
Junín	847,867
La Libertad	342,617
Lambayeque	126,143
Lima	290,522
Loreto	5,114
Madre de Dios	8,912
Moquegua	55,722
Pasco	538,929
Piura	227,234
Puno	2'036,687
San Martín	7,022
Tacna	32,507
Tumbes	6,197
Ucayali	6,337
<b>Total</b>	<b>9'341,721</b>

---

Fuente: MINAGRI (2013).

Cuadro 2. Condición socioeconómica de los productores de ovino según región natural (número de productores y porcentaje)

<b>Región</b>	<b>No pobre</b>	<b>Pobre</b>	<b>Pobre extremo</b>	<b>Total</b>
Costa	34,994 (70%)	13,242 (27%)	1,428 (3%)	49,664
Sierra	347,572 (54%)	216,202 (33%)	84,568 (13%)	648,342
Selva	1,956 (52%)	1,232 (33%)	562 (15%)	3,750
<b>Total</b>	<b>384,522 (55%)</b>	<b>230,676 (33%)</b>	<b>86,558 (12%)</b>	<b>701,756</b>

---

Fuente: MINAGRI (2017).



Respecto a los caprinos, la crianza se realiza principalmente en la costa, donde se encuentra el 69% de la población. Las regiones con mayor población de caprinos son Piura (260,221 cabezas), Ayacucho (99,835 cabezas), Ancash (93,936 cabezas), Lima (88,476 cabezas), Ica (72,112 cabezas) y Tumbes (70,012 cabezas) (Cuadro 3) (MINAGRI, 2019). Esta crianza la realizan principalmente pequeños productores de escasos recursos, con pobre nivel socioeconómico, que crían mayormente un animal criollo, cuya ventaja es su rusticidad y capacidad de adaptación en lugares donde otros animales no sobreviven. Estos productores obtienen carne, leche y pieles (MINAGRI, 2010).

Cuadro 3. Población de caprinos según región (2012)

<b>Departamento</b>	<b>Número de cabezas</b>
Amazonas	2,993
Ancash	93,936
Apurímac	32,936
Arequipa	19,533
Ayacucho	99,835
Cajamarca	48,163
Cusco	17,444
Huancavelica	66,324
Huánuco	43,205
Ica	72,112
Junín	2,473
La Libertad	41,802
Lambayeque	55,607
Lima	88,476
Loreto	148
Madre de Dios	113
Moquegua	5,328
Pasco	5,255
Piura	260,221

Puno	717
San Martín	325
Tacna	11,005
Tumbes	70,012
Ucayali	146
<b>Total</b>	<b>1'038,109</b>

---

Fuente: MINAGRI (2013).

## 2.2. Tuberculosis en ovinos y caprinos

La tuberculosis en ovinos y caprinos es una enfermedad infecciosa crónica, rara vez aguda y principalmente de curso respiratorio causada por un grupo de micobacterias estrechamente relacionadas que incluyen *M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. caprae* (Matthews, 2016). Se considera que los ovinos son altamente resistentes a la tuberculosis, pero debido a que conviven con bovinos y caprinos, es probable que la mayoría de ellos estén expuestos a la infección (Winter y Phythian, 2013), aunque también se han descrito casos de brotes de tuberculosis en esta especie (van der Burgt *et al.*, 2012).

Existen múltiples reportes de tuberculosis en caprinos donde se indica que esta especie puede ser un reservorio de la infección para la transmisión a otras especies incluido el hombre (Kassa *et al.*, 2012; Zanardi *et al.*, 2013; Vidal *et al.*, 2018). Pesciaroli *et al.* (2014) indican que las cabras pueden exhibir una alta tasa de infección y posiblemente desempeñan un papel principal en la diseminación interespecies. Prodinge *et al.* (2014) han realizado una revisión sobre la infección en humanos por *M. caprae*, indicando que la mayor cantidad de reportes proviene de Europa.

## 2.3. Etiología de la tuberculosis en ovinos y caprinos

Las micobacterias pertenecen al orden *Actinomycetales*, familia *Mycobacteriaceae*. Este género incluye los complejos *M. tuberculosis* y *Mycobacterium avium* (Olsen *et al.*, 2010) que causan tuberculosis en rumiantes,

en aves, en animales silvestres y en el hombre (Barletta y Steffen, 2013; Markey *et al.*, 2013) (Cuadro 1).

Cuadro 4. Micobacterias que causan enfermedades en animales y el hombre

**I. Complejo *M. tuberculosis* de lento crecimiento**

Especie	Hospederos	Enfermedad
<i>M. tuberculosis</i>	Humanos, primates, caninos, bovinos, psitácidas, canarios	Tuberculosis humana
<i>M. africanum</i>	Humanos	Tuberculosis humana
<i>M. canettii</i>	Humanos	Tuberculosis humana
<i>M. bovis</i>	Bovinos, ciervos, tejones, zarigüeyas, humanos, felinos, otras especies de mamíferos	Tuberculosis bovina
<i>M. caprae</i>	Caprinos, bovinos, ocasionalmente ovinos, porcinos, jabalíes	Tuberculosis caprina
<i>M. microti</i>	Campañoles (roedores), ocasionalmente en conejos, cuyes y terneros	Tuberculosis murina
	Focas, leones marinos, ocasionalmente otros mamíferos incluyendo al hombre	Tuberculosis de <i>M. pinnipedii</i>
	_____pinnípedos	

**II. Micobacterias no cromógenas de lento crecimiento**

	Aves domésticas y silvestres	Tuberculosis aviar
Complejo <i>M. avium</i>	Porcinos	Lesiones tuberculosas intestinales
	Equinos, porcinos	Tuberculosis raramente

	Aves domésticas y silvestres	Tuberculosis aviar
<i>M. intracellulare</i>	Porcinos y bovinos	Tuberculosis en nódulos linfáticos intestinales
	Primates no humanos	Enteritis granulomatosa
<i>M. ulcerans</i>	Felinos	Lesiones cutáneas nódulo-ulcerativas
	Felinos	Lesiones cutáneas nódulo-ulcerativas
<i>M. xenopi</i>	Porcinos	Lesiones tuberculosas en nódulos linfáticos del tracto digestivo

---

### **III. Micobacterias fotocromógenas de lento crecimiento**

<i>M. kansasii</i>	Venados, porcinos y bovinos	Enfermedad tipo tuberculosis en pulmones y nódulos linfáticos
<i>M. simiae</i>	Humanos y monos	Enfermedad pulmonar en el hombre, pero no en los monos
<i>M. marinum</i>	Peces marinos, mamíferos acuáticos y anfibios	Tuberculosis de los peces, granulomatosa y diseminada
<i>M. vaccae</i>	Saprofítica	No causa enfermedad

---

### **IV. Micobacterias escotocromógenas (pigmentación en ausencia de luz) de lento crecimiento**

<i>M. scrofulaceum</i>	Porcinos domésticos y silvestres, bovinos y	Lesiones tipo tuberculosis en nódulos linfáticos cervicales e intestinales
------------------------	---	--

búfalos

## **V. Micobacterias de rápido crecimiento**

		Lesiones granulomatosas
<i>M. chelonae</i>	Peces	diseminadas
	Tortugas	Lesiones tipo tuberculosis en pulmones
	Bovinos	Lesiones granulomatosas en nódulos linfáticos
	Manatíes, felinos y porcinos	Abscesos y lesiones nódulo-ulcerativas en varios tejidos
	Monos	Abscesos en nódulos linfáticos o enfermedad diseminada
	Bovinos	Lesiones granulomatosas en nódulos linfáticos y glándula mamaria
	Felinos	Lesiones ulcerativas piogranulomatosas en piel
<i>M. fortuitum</i>	Caninos	Lesiones granulomatosas en piel y pulmones
	Porcinos	Granulomas en nódulos linfáticos, articulaciones y pulmones
<i>M. phlei</i>	Felinos	Lesiones nódulo-ulcerativas en piel
	Bovinos	Mastitis granulomatosa
<i>M. smegmatis</i>	Felinos	Lesiones ulcerativas cutáneas

---

## **VI. Otras micobacterias**

---

*M. avium subespecie*

*paratuberculosis* Bovinos, ovinos, caprinos y otros rumiantes

Paratuberculosis  
Lepra felina y murina, respectivamente

*M. lepraemurium* Felinos y roedores

Lepra en humanos y replicación en armadillos

*M. leprae* Humanos y armadillo de nueve bandas

---

## **VII. Micobacterias no identificadas**

---

Micobacteria

Bovinos ácido-resistente

Tuberculosis cutánea, linfangitis

Adaptado de Markey *et al.* (2013) y Quinn *et al.* (2016).

Estos microorganismos son aerobios, tienen forma bacilar, no móviles, no forman esporas y son ácido-alcohol resistentes (Quinn *et al.*, 2016). Su tamaño aproximado es de 0.6-1.0 x 1.0-10 µm (Olsen *et al.*, 2010). En base a su tasa de crecimiento, las micobacterias pueden ser clasificadas en colonias de rápido crecimiento, aquellas que desarrollan en placas de agar en siete días o menos a 37°C tales como *Mycobacterium smegmatis* y *Mycobacterium fortuitum*; y en colonias de lento crecimiento, aquellas que toman más de siete días en desarrollar en las placas de agar a 37°C tales como *M. tuberculosis* y *M. avium* (Barletta y Steffen, 2013).

Citoquímicamente, las micobacterias son consideradas grampositivas, pero no captan la tinción Gram fácilmente debido a que su pared celular es rica en lípidos, particularmente ácido micólico (Markey *et al.*, 2013). Estos lípidos tienen afinidad por carbol fucsina o la tinción Ziehl-Neelsen (ZN), y tinciones fluorescentes como la auramina-rodamina (Barletta y Steffen, 2013). La tinción ZN es el método más utilizado para diferenciar las micobacterias de otras bacterias (Quinn *et al.*, 2016).

La supervivencia de las micobacterias en el ambiente depende de la temperatura, humedad, exposición a la luz solar y luz ultravioleta. Este patógeno puede sobrevivir por largos períodos de tiempo en las heces y el suelo, aunque en los pastos puede mantenerse por algunas semanas (Constable *et al.*, 2017).

Según lo mostrado en el Cuadro 1, diversas especies de micobacterias pueden infectar a los rumiantes, sin embargo, los reportes en ovinos y cabras son consistentes con algunas especies, tales como *M. tuberculosis* y *M. bovis*. *M. tuberculosis* es un patógeno bien adaptado a los humanos y rara vez infecta a otras especies (Bañuls *et al.*, 2015), en cambio, *M. bovis* es un patógeno zoonótico que puede ser transmitido de forma bidireccional vía aerosol desde los animales al hombre y viceversa, aunque la forma más frecuente de transmisión es por el consumo de leche no pasteurizada de animales infectados (Barletta y Steffen, 2013).

En caprinos, Deresa *et al.* (2013) caracterizaron ocho aislamientos de lesiones tuberculosas en caprinos utilizando la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) hallando *M. tuberculosis*, sugiriendo que existe un riesgo potencial de transmisión de esta micobacteria entre los humanos y las cabras. Igualmente, Arunmozhivarman *et al.* (2018) aislaron *M. tuberculosis* de muestras tisulares de un ovino enfermo de una granja comercial, mediante un sistema indicador de crecimiento de micobacterias en tubo, PCR y secuenciación de nucleótidos, indicando que los ovinos también pueden desempeñar un papel en la epidemiología y transmisión de la tuberculosis entre animales y el hombre. Además, Kassa *et al.* (2012) aislaron *M. tuberculosis* en un rebaño mixto de ovinos y caprinos utilizando diversos métodos de diagnóstico tales como el cultivo y la tipificación molecular confirmando que hay una transmisión de *M. tuberculosis* entre los rumiantes que pastorean juntos.

Marianelli *et al.* (2010) reportaron un caso de tuberculosis generalizada en una oveja hembra de cuatro años de edad, en una revisión de rutina en centros de beneficio. En el análisis utilizando la prueba PCR se determinó el genoma de bacterias del complejo *M. tuberculosis* y en el aislamiento se obtuvo *M. bovis* de las lesiones. Asimismo, van der Burgt *et al.* (2013) describieron un brote de tuberculosis en ovinos en Inglaterra y mediante cultivo de las lesiones aislaron *M. bovis*. Lo mismo fue encontrado por Vallejo *et al.* (2018) en lesiones tuberculosas en ovinos naturalmente infectados, sugiriendo que la respuesta inmune de los ovinos hacia *M. bovis* puede desencadenar otros mecanismos que permiten que *M. bovis* se establezca mejor en esta especie.

En cuanto a *M. caprae*, algunos autores indican que es el agente etiológico de la tuberculosis en cabras (Bezós *et al.*, 2010; Duncanson, 2012) y otros indican que es un patógeno evolutivamente más antiguo, que está restringido a ciertos lugares en Europa y Asia (Prodinger *et al.*, 2014) y también es capaz de causar tuberculosis en bovinos, ovinos y humanos (Kubica *et al.*, 2003; Duarte *et al.*, 2008; Broeckl *et al.*, 2017).

Vidal *et al.* (2018) estudiaron un brote de tuberculosis en un rebaño mixto de ovinos y caprinos. Utilizando una prueba PCR y cultivo bacteriológico, estos investigadores lograron aislar *M. caprae* de las lesiones tuberculosas de ambas especies, evidenciando que existe una transmisión directa entre animales que pastorean juntos y que ambos rumiantes pueden ser reservorios domésticos que podrían afectar a bovinos y humanos. Por otra parte, Koro *et al.* (2018) examinaron lesiones tipo tuberculosas en centros de beneficio de ovinos en Camerún y mediante tipificación molecular identificaron algunas especies atípicas de micobacterias tales como *M. fortuitum*, *Mycobacterium interjectum* y *Mycobacterium* sp. demostrando que puede haber una alta prevalencia de micobacterias atípicas en ovinos y que debería considerarse su participación en la epidemiología de la tuberculosis en los rumiantes de ese país.

## **2.4. Prevalencia de la tuberculosis en ovinos y caprinos**

A nivel mundial existe muy poca información sobre la prevalencia de la tuberculosis en ovinos y caprinos. En Etiopía, Kassa *et al.* (2012) determinaron la prevalencia de tuberculosis en estas especies utilizando la prueba intradérmica de tuberculina. Ellos hallaron 81/1,884 caprinos positivos (4.3%) y 5/347 ovinos positivos (1.4%) a *M. avium* y *M. tuberculosis*, sugiriendo que las cabras son potenciales transmisores de la enfermedad en humanos.

Gortázar *et al.* (2017) reportan la presencia de cabras positivas a tuberculosis en diferentes localidades de Castilla y León (España) con prevalencias que van desde 0.01% en Burgos, hasta 4.1% en Valladolid. Ellos determinaron que las cabras comparten pasturas con bovinos, jabalíes y otros rumiantes silvestres en los que también hallaron animales positivos utilizando la misma prueba



intradérmica de tuberculina, proponiendo que el mantenimiento de la tuberculosis dentro de un lugar probablemente sea debido a los múltiples hospederos.

En ovinos, Marianelli *et al.* (2010) reportaron un caso de tuberculosis generalizada en Sicilia, Italia. En Inglaterra, van der Burgt *et al.* (2012) reportaron un brote de tuberculosis en la localidad de Gloucestershire en ovejas de raza Lleyn. Por otra parte, España es el país europeo que más reportes realiza sobre tuberculosis en ovinos, Muñoz-Mendoza *et al.* (2012, 2015) confirman la infección de esta especie con *M. bovis* y *M. caprae* en Galicia, resaltando que estos ovinos comparten pasturas con bovinos y cabras. Igualmente, Vallejo *et al.* (2018) reportan ovinos infectados con *M. bovis* en la misma localidad. Además, López *et al.* (2016) confirman la infección con *M. bovis* de ovinos de raza Manchego en la localidad de Castilla-La Mancha.

En nuestro país se realizó un trabajo por Vergara y Delgado (2011) para determinar la prevalencia de la tuberculosis caprina en la provincia de Barranca, perteneciente al departamento de Lima. Ellos utilizaron la prueba intradérmica única de tuberculina bovina en 412 caprinos criollos mayores de 2 meses de edad criados de forma extensiva y semi-extensiva. Solamente encontraron dos animales positivos a la prueba, determinando una prevalencia de 0.48%. Por otro lado, Castillo *et al.* (2017) examinaron 234 ovinos pertenecientes a la provincia de La Pampa, en Argentina y hallaron 16.6% de animales positivos a la prueba intradérmica de tuberculina para *M. avium*.

## **2.5. Transmisión y fuentes de infección**

Los mecanismos de transmisión y los factores de riesgo para contraer tuberculosis están bien estudiados en los bovinos y en los humanos. A partir de estos estudios se ha determinado que las formas de transmisión de la tuberculosis en animales son variables, con influencia del tipo de producción del rebaño, las prácticas de manejo y las otras especies con las que los animales conviven (Ciaravino *et al.*, 2018). Estudios similares se han realizado principalmente en rebaños mixtos para determinar las formas de transmisión de la tuberculosis en rumiantes menores (Zanardi *et al.*, 2013; Vidal *et al.*, 2018).

### 2.5.1. Fuentes de infección

La fuente de infección de las micobacterias usualmente es el animal infectado. *M. bovis* puede ser excretado en las descargas respiratorias, heces, leche, orina y semen (Markey *et al.*, 2013) y aunque *M. bovis* puede sobrevivir varios meses en el ambiente, la transmisión ocurre principalmente a través de aerosoles generados por los animales infectados (Quinn *et al.*, 2016). Por lo tanto, la tuberculosis puede diseminarse directamente a través de aerosoles, y de forma indirecta vía material infectivo como guano, orina, cama y agua o alimentos contaminados (Niemann, 2013). La diseminación de madre a cría a través de la lactación en animales con tuberculosis en la ubre también es posible (Matthews, 2016).

En una revisión de literatura realizada por Morris *et al.* en 1994, se sugiere que la contaminación del alimento y pasto con micobacterias parece no ser importante en la transmisión de la enfermedad porque el tiempo de supervivencia de dosis infectivas de organismos en el ambiente es relativamente corta bajo condiciones climáticas realistas y porque los animales comúnmente no son expuestos a una dosis bastante alta para ser infectados por la ruta digestiva. Asimismo, ellos indican que se hace muy difícil calcular la dosis infectiva por esta ruta debido a los diversos y muy diferentes factores que intervienen.

En cambio, en otra revisión de literatura, Abdalla y Nganwa (2014) indican que los bovinos no suelen pastorear en lugares donde otros bovinos han depositado sus heces, con lo que se hace improbable que las micobacterias sean adquiridas directamente por comer pasto contaminado. Sin embargo, también sugieren que una vez que las heces son disgregadas, las micobacterias pueden sobrevivir largo tiempo en el ambiente bajo condiciones climáticas adecuadas. Ellos concluyen que los bovinos pueden llegar a infectarse a través de la ruta digestiva o después de la inhalación de aerosoles contaminados desprendidos después que las heces son disgregadas en el ambiente.

Ghodbane *et al.* (2014) demostró que las micobacterias pueden sobrevivir y permanecer virulentas en el suelo, por largos períodos de tiempo. Para esto, ellos realizaron un estudio experimental inoculando intraperitonealmente ratones con una suspensión de suelo contaminado con *M. tuberculosis*, *M. bovis* y

*Mycobacterium canettii*. El suelo contaminado estuvo almacenado durante 12 meses antes de ser utilizado para la inoculación. Asimismo, diversas investigaciones indican que las bacterias pueden sobrevivir en el agua u otras superficies formando biofilms. En la revisión de literatura realizada por Hruska y Kaevska (2013) se sugiere que el agua, independientemente de su origen y calidad, puede estar contaminada con micobacterias y, bajo condiciones específicas, podrían ser una fuente de contaminación para los usuarios. Asimismo, ellos indican que se ha encontrado agua que contiene micobacterias viables en lugares cercanos a áreas de pastoreo.

### **2.5.2. Hospederos**

La tuberculosis en caprinos es de distribución mundial y está bien descrita en países con grandes poblaciones de rumiantes menores, en especial en muchos países europeos (Bezoz *et al.*, 2012; Buendía *et al.*, 2013; Vidal *et al.*, 2018). Se ha demostrado que la infección puede circular en rebaños mixtos conformados por bovinos, caprinos y ovinos ya que están en estrecho contacto y comparten pasturas y fuentes de agua. Zanardi *et al.* (2013) investigaron un brote de tuberculosis en un rebaño mixto conformado por bovinos y caprinos en Italia. Ellos demostraron que fue posible la transmisión interespecies de *M. bovis* debido a la crianza mixta de ambas especies, además de las pobres condiciones de higiene y manejo de este rebaño en particular y sugieren que en los rebaños mixtos las pruebas diagnósticas de rutina deben ser aplicadas a todos los animales, no sólo a los bovinos.

Diversos estudios indican que los caprinos actúan como hospederos de mantenimiento y son amplificadores, es decir, tienen la habilidad de diseminar la infección a otras cabras, así como a otras especies, incluyendo a los humanos que cohabitan con ellos. Una vez que la infección se establece, parece diseminarse rápidamente dentro del rebaño (Aranaz, 2015; Matthews, 2016). En el estudio realizado por Napp *et al.* (2013) se demostró que *M. caprae* produce lesiones diseminadas en las cabras y se transmite más rápido entre los rebaños significando un riesgo para los hatos bovinos que comparten la misma zona de

crianza. Además, ellos destacan que hay un incremento en los reportes de bovinos infectados con *M. caprae* (Pesciaroli *et al.*, 2014; Broeckl *et al.*, 2017), lo que podría estar relacionado a la crianza mixta de rumiantes, donde solamente los bovinos son analizados para tuberculosis, pero los caprinos y ovinos no (Napp *et al.*, 2013).

A pesar de que se piensa que los ovinos son relativamente resistentes a la tuberculosis, la cantidad de reportes sobre casos confirmados de ovejas con tuberculosis ha aumentado en los últimos años (Muñoz-Mendoza *et al.*, 2015; López *et al.*, 2016; Vallejo *et al.*, 2018), con una mayor prevalencia en los países que son grandes criadores de rumiantes menores junto con bovinos (Constable *et al.*, 2017).

Existe una diversidad de especies silvestres que parecen ser reservorios naturales de micobacterias como *M. bovis* o *M. caprae* y que pueden estar en contacto con ovinos y caprinos domésticos (Constable *et al.*, 2017), incluyendo los búfalos, venados, porcinos y camélidos (Drewe *et al.*, 2014; Gormley y Corner, 2018). En el estudio de un caso realizado por Gortázar *et al.* (2017) se propone que los animales silvestres mantienen circulando las micobacterias en el ambiente, debido al hallazgo de jabalíes positivos a tuberculosis en zonas de crianza de bovinos.

### **2.5.3. Formas de transmisión**

Las principales formas de transmisión de las micobacterias ocurren a través de la inhalación o ingestión, aunque se ha descrito que puede haber una transmisión menos frecuente a través de la penetración del agente a través de heridas en la piel, e incluso una forma no común de transmisión intrauterina (Cuadro 2) (Drewe *et al.*, 2014; Constable *et al.*, 2017).

Cuadro 5. Principales formas de transmisión de las micobacterias

<b>Ruta</b>	<b>Fuente Aerosoles</b>	<b>Dosis infectiva</b>	<b>Evidencia</b>
Inhalación (forma más común)	generados al toser	Muy baja, sólo son necesarias algunas micobacterias	Implicancia de nódulos linfáticos asociados con el tracto respiratorio
Ingestión (común)	Alimento y agua contaminados con secreciones nasales, heces y orina	Alta, se necesitan varios millones de micobacterias	Lesiones en nódulos linfáticos mesentéricos en los animales infectados naturalmente, lesiones en hígado
	Leche de madres infectadas		Evidencia experimental y epidemiológica
	Contaminación de heridas cutáneas	Desconocida	Manejo de carcasas infectadas en centros de beneficio
Transcutánea (rara)	Heridas por mordeduras		Demostrado por mordeduras de animales silvestres
Pseudovertical (rara)	Consumo de leche de animales infectados	Desconocida	Demostrado en bovinos y animales silvestres
	Estrecho contacto de la madre y la cría		
Vertical (muy rara)	Intrauterina de madre infectada a su descendencia	Desconocida	Lesiones en hígado y sistema porta en terneros de madres infectadas

En los animales se sugiere que la infección por ingestión se realiza a través de los pastos y fuentes de agua contaminados con heces, aunque se requieren altas dosis infectivas (Drewe *et al.*, 2014). En condiciones de campo, las fuentes de agua estancada que están contaminadas pueden causar la infección hasta 18 días después de su uso por un animal tuberculoso, mientras que las fuentes de agua corriente no representan una fuente de infección para los animales (Constable *et al.*, 2017).

El consumo de leche infectada también es un método común de transmisión de la tuberculosis. Se destaca principalmente el consumo de leche de cabra, ya que las lesiones tuberculosas en esta especie tienden a diseminarse, originando la eliminación de micobacterias por la leche y otras secreciones (García, 2015). Abdalla y Nganwa (2014) explican que a pesar de que la tuberculosis está caracterizada por la formación de lesiones granulomatosas mayormente en los pulmones, las micobacterias también pueden desarrollar una infección sistémica, afectando diversos órganos. Aunque una gran cantidad de micobacterias pueden ser encontradas en la leche de un animal con mastitis tuberculosa, debido a que los granulomas tienen contacto con los conductos galactóforos glandulares,

Franco *et al.* (2013) afirman que las micobacterias no se multiplican en la leche.

Aranaz (2015) indica que deben realizarse análisis de descarte de tuberculosis en ovinos y caprinos si su leche es vendida para consumo humano. Otras formas menos comunes de transmisión incluyen la infección intrauterina por monta natural, por el uso de semen y pipetas infectadas en la inseminación artificial, y la infección intramamaria por el uso de pezoneras infectadas en las máquinas de ordeño (Constable *et al.*, 2017).

#### **2.5.4. Factores de riesgo en la transmisión de la tuberculosis**

Los principales factores de riesgo para la tuberculosis en animales son de tipo ambiental. El alojamiento en corrales con los animales en estrecho contacto, la alta densidad de animales y el manejo intensivo crean mayores oportunidades para que la enfermedad sea transmitida (Constable *et al.*, 2017). Aranaz (2015) indica que la tuberculosis en pequeños rumiantes está asociada con el manejo

rural tradicional tal como rebaños mixtos, la crianza de bovinos con pequeños rumiantes, el pastoreo con largas distancias que facilita el contacto entre los animales domésticos y silvestres, y la crianza comunal donde se mezclan animales de diversos propietarios durante una parte del día.

En la investigación realizada por Gortázar *et al.* (2017) ellos identificaron que el pastoreo comunitario era el principal factor de riesgo para tuberculosis, seguido por el manejo intensivo, sugiriendo que el mejor manejo de las pasturas y la disminución en la densidad de los animales por área de pastoreo podrían contribuir a la disminución de la prevalencia de la enfermedad. Por otro lado, Vidal *et al.* (2018) explican que el aumento de la transmisión y diseminación de tuberculosis en ovinos y caprinos se debe principalmente a la falta de detección de los animales positivos y que éstos están en estrecho contacto con bovinos, actuando como reservorios de la enfermedad.

En el estudio realizado por Ghebremariam *et al.* (2018) en crianzas mixtas al pastoreo con bovinos, cabras y camellos en Eritrea, se determinó que los principales factores de riesgo para tuberculosis era el uso compartido de los puntos de agua, la introducción de nuevos animales en el rebaño y el pastoreo de los animales por largas distancias, sugiriendo igualmente que las mejoras en el manejo de los animales podrían ayudar al control de la tuberculosis.

Igualmente, Muñoz-Mendoza *et al.* (2015) proponen que los ovinos no deben ser excluidos de las pruebas diagnósticas de tuberculosis, sobretodo si comparten pasturas con bovinos y caprinos infectados, en especial en zonas donde abunda esta especie y donde los animales reciben escasa atención veterinaria.

## **2.6. Tuberculosis como zoonosis**

En los humanos, los brotes están asociados principalmente a *M. bovis* por la presencia de tuberculosis bovina en hatos lecheros, otros animales domésticos e incluso por animales silvestres que viven cerca a los sitios de crianza. Se piensa que las personas pueden contraer tuberculosis por beber leche cruda, leche no pasteurizada o por comer quesos, helados u otros productos lácteos hechos con leche no pasteurizada contaminada con *M. bovis*, y que este hecho

es el principal factor de riesgo de la infección en humanos (Conover y Vail, 2015; Michel, 2015).

Las personas también pueden contraer tuberculosis a través de la inhalación de las micobacterias. Los grupos en mayor riesgo de contraer tuberculosis por micobacterias relacionadas a animales son los biólogos, ganaderos, empleados de granjas, veterinarios, cuidadores de zoológicos y personal de laboratorio que no tienen en cuenta las medidas de bioseguridad necesarias (Conover y Vail, 2015). También se menciona que el personal de los centros de beneficio puede contraer la enfermedad a través de la contaminación de cortes y abrasiones en la piel no protegida mientras se manipulan animales infectados o sus carcasas (Matthews, 2016).

Kubica *et al.* (2003) realizaron una investigación para determinar la causa de varios casos de tuberculosis humana reportados en Alemania. De 166 pacientes con tuberculosis, hallaron que 55 (31%) eran positivos a *M. caprae* y 121 (69%) eran positivos a *M. bovis*. Ellos hallaron además que no hubo diferencia significativa respecto al género o la edad de los pacientes para contraer tuberculosis, aunque si hallaron que el lugar de residencia de las personas afectadas es un factor de riesgo, ya que más del 80% de los pacientes eran originarios de zonas de crianza de animales. Este trabajo concluyó que hay una alta proporción de tuberculosis humana asociada a micobacterias de animales.

El trabajo realizado por Rodríguez *et al.* (2009) en España, identifica las características asociadas con la tuberculosis humana causada por *M. bovis* y *M. caprae*, realizando análisis microbiológicos, epidemiológicos y pruebas genéticas. Ellos analizaron 110 aislamientos, pero solamente hallaron el 1.9% para *M. bovis* y 0.3% para *M. caprae*. Los datos epidemiológicos indicaron que la mayor probabilidad de exposición la tuvieron los granjeros, criadores de ganado y los pacientes nacidos en zonas con alta prevalencia de tuberculosis bovina, concluyendo que la mayor parte de los casos por micobacterias de animales está ligada a una exposición ocupacional.



## 2.7. Fisiopatología

La infección usualmente se realiza por la vía respiratoria pero también puede darse la infección vía intestinal. Una vez que la micobacteria ingresa vía respiratoria, el moco y los cilios epiteliales de las vías respiratorias superiores proporcionan una defensa contra la infección, sin embargo, las partículas más pequeñas y las gotas de aerosol no son atrapadas por la capa mucociliar y alcanzan los bronquiolos, obteniendo acceso a los espacios alveolares (Thoen y Barletta, 2014). Aquí, las micobacterias son fagocitadas por los macrófagos, pero la destrucción no se realiza ya que las éstas tienen la capacidad de inhibir la fusión del fagolisosoma (Markey *et al.*, 2013).

Una vez que la micobacteria es fagocitada por el macrófago, se producen perfiles específicos de transcripción génica dentro de la micobacteria, así como dentro del genoma del macrófago. Estos cambios génicos bloquean la acidificación del fagolisosoma, mecanismo necesario para la digestión enzimática de los componentes estructurales de las bacterias; también impiden la producción de óxido nítrico que contribuye a la destrucción celular y evitan la apoptosis del macrófago después de la ingestión de la micobacteria (Ramírez y Maldonado, 2013), esto permite que continúe la replicación intracelular y extracelular.

Eventualmente, los macrófagos infectados atraviesan el revestimiento de los bronquiolos y se diseminan vía vasos linfáticos hasta llegar a los nódulos linfáticos regionales para diseminarse a través de todo el cuerpo del animal, principalmente hacia el parénquima pulmonar (Zachary, 2012; Thoen y Barletta, 2014). La respuesta inmune mediada celular modifica la respuesta del hospedero para activar más macrófagos y permitir la eliminación de las bacterias, sin embargo, lo que se observa es la agregación de macrófagos que contribuye a la formación del tubérculo o granuloma (Constable *et al.*, 2017).

La meta primaria de las micobacterias es ser fagocitadas por los macrófagos, así pueden ser transportadas a los nódulos linfáticos regionales e infectar nuevos macrófagos. Dentro del animal, las micobacterias pueden diseminarse en dos etapas: la tuberculosis primaria o foco primario, que comprende la lesión inicial en el órgano que actúa como puerta de ingreso y su diseminación a los ganglios

linfáticos regionales, lo que constituye el complejo primario (Romero, 2012). Posteriormente se puede originar una tuberculosis secundaria, que incluye la diseminación de las micobacterias vía linfática o sanguínea, para formar granulomas en otros órganos (Zachary, 2012).

Las citoquinas interferón gamma (INF- $\gamma$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) son esenciales en la activación de los macrófagos y son producidas por la respuesta inmune innata y por la adaptativa (Markey *et al.*, 2013). Si la inmunidad es eficaz, las micobacterias son arrestadas en el granuloma y no ocurre diseminación de la infección, pero si la inmunidad no es eficaz, la lesión se extiende, se origina necrosis tisular y erosión de las paredes adyacentes con diseminación vía sanguínea, originando una tuberculosis generalizada (Figura 1) (Quinn *et al.*, 2016).

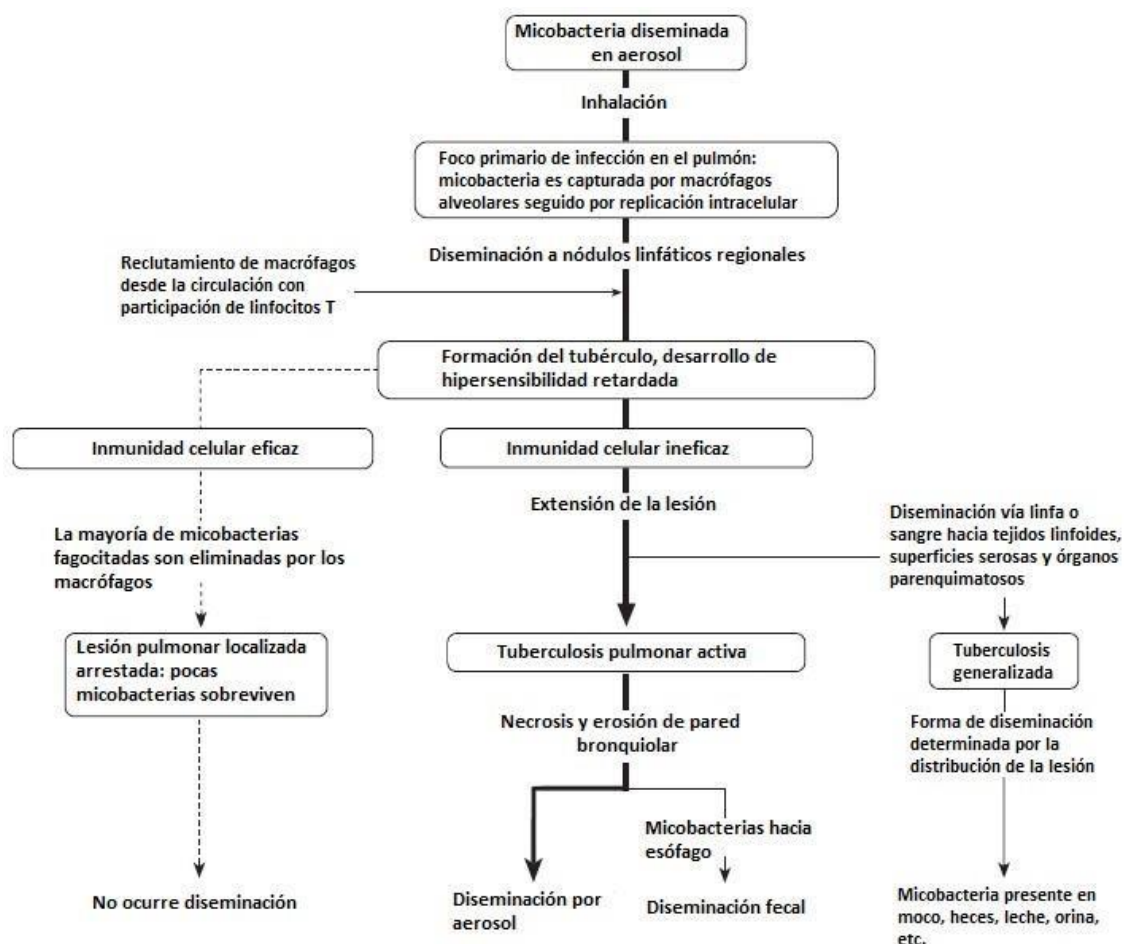
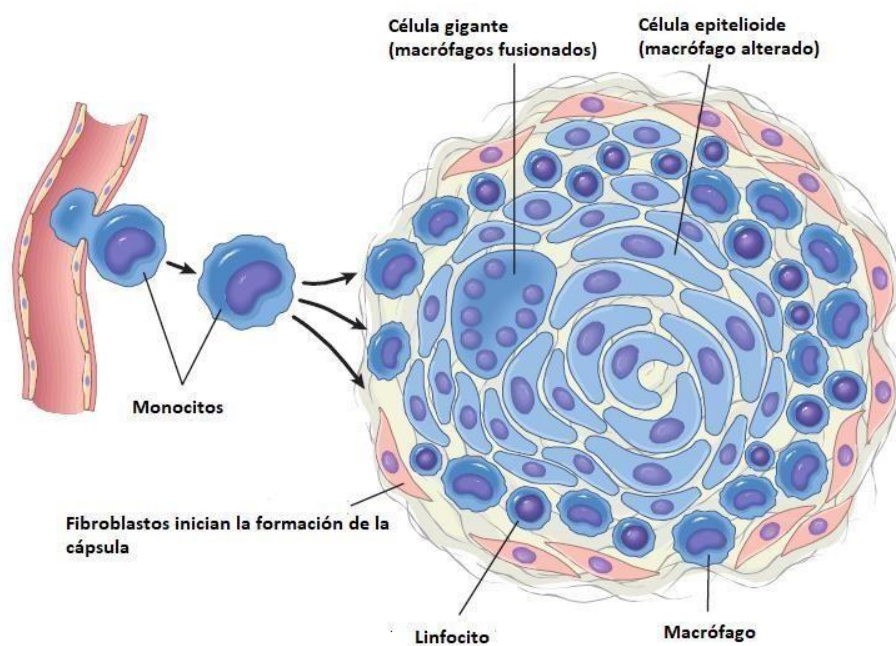


Figura 1. Fisiopatología de la tuberculosis

Fuente: Quinn *et al.* (2016).

Los monocitos que son reclutados al sitio de infección inician la formación del tubérculo o granuloma. Esta es una estructura nodular cercana a los vasos sanguíneos de los órganos afectados. En el centro de la lesión se desarrolla una necrosis caseosa formada por los restos celulares de las micobacterias y macrófagos infectados que son rodeados por una densa zona de células fagocíticas alargadas o células epitelioides, que realmente son macrófagos modificados, y también hay presencia de macrófagos fusionados que forman células gigantes multinucleadas. La capa externa del granuloma contiene linfocitos, células plasmáticas y fibroblastos. Estos últimos depositan colágeno y proteínas que crean una densa región fibrosa formando una cápsula alrededor del granuloma (Figura 2) (Ackermann, 2012; Barletta y Steffen, 2013; Quinn *et al.*, 2016).



*Figura 2. Ilustración esquemática de la formación del granuloma tuberculoso*

Fuente: Ackermann (2012); Quinn *et al.* (2016)

Luego de la destrucción de los macrófagos infectados, aparecen varios tipos celulares en el sitio de infección. Los neutrófilos, las células asesinas naturales y los linfocitos participan en la respuesta inmune contra la tuberculosis (Barletta y

Steffen, 2013). Los linfocitos T y B participan en la respuesta inmune celular y humoral, respectivamente. Además, los linfocitos B son los precursores de las células plasmáticas, encargadas de producir las inmunoglobulinas. Se ha determinado que la IgG es la principal inmunoglobulina implicada en la respuesta inmune humoral hacia la tuberculosis y aparece luego de la disminución de la respuesta inmune celular, en una fase avanzada de la infección (Casal, 2016).

## **2.8. Signos clínicos**

Al ser una enfermedad de curso crónico, la tuberculosis clínica es rara en los animales y usualmente es un hallazgo casual al beneficio o a la examinación post-mortem por otras causas de mortalidad (Duncanson, 2012). En las cabras, los órganos más afectados son los pulmones, así que mostrarán signos respiratorios como tos crónica. Normalmente esto será crónico, pero hay muchas manifestaciones. El primer signo que muestran las cabras es una pérdida de peso progresiva y crónica. Esto puede cambiar a una insuficiencia respiratoria aguda si los granulomas tuberculosos se desarrollan en los pulmones. También se observarán una reducida producción láctea y pérdida de apetito (Matthews, 2016).

Cuando las lesiones tuberculosas se diseminan en las cabras, se observará diarrea, consecuencia de las alteraciones intestinales debido a la formación de lesiones granulomatosas (Constable et al., 2017). La diseminación hematógena también puede causar alteraciones hepáticas y renales con signos clínicos específicos, y además el útero puede servir como una fuente de contaminación de los fetos y los animales que nacen también tendrán lesiones hepáticas y del bazo (Barletta y Steffen, 2013).

Ocasionalmente los nódulos linfáticos superficiales estarán aumentados y serán visibles. Además, se observarán lesiones cutáneas que pueden tener fístulas y úlceras (Matthews, 2016). Las ovejas con tuberculosis pueden mostrar una pérdida de peso crónica y abscesos internos similares a la linfadenitis caseosa (Winter y Phythian, 2013). El trabajo de van der Burgt *et al.* (2013) indica que el único signo clínico mostrado por ovinos enfermos con tuberculosis crónica era la emaciación progresiva.

En el trabajo realizado por Aljameel *et al.* (2017) en ovinos y caprinos beneficiados en una localidad de Sudán, hallaron que 89.08% (106/119) de las cabras tenía tuberculosis localizada y 10.92% de estos animales tenían tuberculosis generalizada, mientras que el 92.47% (86/93) de las ovejas tenía tuberculosis localizada, corroborando la premisa de que la mayoría de casos de tuberculosis son hallados al beneficio pues los animales muestran signos clínicos inespecíficos o que se confunden con otras enfermedades.

## **2.9. Diagnóstico**

En bovinos se utilizan tres formas principales para el diagnóstico de tuberculosis. Estas incluyen: a) la identificación de la micobacteria involucrada mediante tinción y examinación microscópica, cultivo de las micobacterias y tipificación con reconocimiento del material genético con PCR; b) la prueba de hipersensibilidad cutánea retardada o prueba intradérmica de tuberculina; y c) las pruebas sanguíneas, tales como la prueba de INF- $\gamma$ , la prueba de proliferación de linfocitos y la prueba de ELISA (OIE, 2009).

### **2.9.1. Hipersensibilidad cutánea**

En muchos países se utiliza la prueba intradérmica de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis en ovinos y caprinos (Buendía *et al.*, 2013). No obstante, la prueba intradérmica no es muy confiable en bovinos y es menos adecuada en otros rumiantes; por ello se recomienda el uso de pruebas serológicas (Duncanson, 2012), en cabras experimentalmente infectadas (Pesciaroli *et al.*, 2014).

Esta prueba se realiza inoculando por vía intradérmica un derivado de proteína purificada (DPP) en el cuello (prueba cervical simple), aunque también se puede aplicar en el pliegue caudal de la cola (prueba ano-caudal) en los bovinos. Luego de 72 horas post-inoculación se realiza la detección de una reacción o hinchazón, la hipersensibilidad retardada, que desarrolla si el animal tiene una infección de 3-6 semanas (OIE, 2009). En ovinos y caprinos, la inoculación puede realizarse en el pliegue caudal de la cola como en los bovinos,

aunque en ovejas se ha probado la inoculación en la piel del muslo obteniéndose resultados satisfactorios. Un incremento de 2 mm en el grosor en el sitio de inoculación constituye una reacción positiva (SENASA, 2018).

Las pruebas cervical simple y ano-caudal son utilizadas rutinariamente, pero en algunos casos se utiliza la prueba cervical comparativa, que utiliza DPP bovino y aviar, que se utiliza para identificar si un animal reacciona al DPP aviar o al bovino. La inoculación es en el tercio medio del cuello, rasurando dos áreas de aproximadamente 5 cm de diámetro, aplicando el DPP aviar a 12 cm de distancia del DPP bovino. La lectura también se realiza a las 72 horas postinoculación y se considera un animal positivo a tuberculosis bovina aquel que tenga 4 mm o más de respuesta al DPP bovino sobre la respuesta al DPP aviar (SENASA, 2019).

Aunque es una prueba de fácil ejecución, los resultados pueden ser afectados por la potencia de la tuberculina empleada, la conservación adecuada del DPP, la correcta utilización de la pistola de inoculación, el cutímetro, y la correcta interpretación de la reacción en el punto de inoculación (Bezoz, 2015). La OIE (2009) indica que, aunque la prueba tiene una sensibilidad menor al 100%, quizás no sea posible lograr la eliminación de tuberculosis en un rebaño utilizando solamente esta prueba. No obstante, en muchos países, en especial los que están en vías de desarrollo, puede ser la alternativa de menor costo o la única, para iniciar un programa de control de la enfermedad.

En el año 2017, Castillo *et al.* realizaron un análisis con la prueba intradérmica de tuberculina comparativa (DPP bovino elaborado con *M. bovis*, cepa AN5, de 1 mg/ml de concentración y DPP aviar elaborado con *M. avium*, cepa D4, de 0,5 mg/ml de concentración) en 234 ovinos de La Pampa, Argentina. El propósito fue determinar la presencia de infecciones como tuberculosis, pseudotuberculosis y paratuberculosis. Se demostró que los ovinos de La Pampa no están interviniendo como reservorio y diseminadores de *M. bovis* pero si fueron positivos al DPP aviar, lo cual es un indicio de respuesta específica a otras infecciones tales como pseudotuberculosis y paratuberculosis.

Hay una carencia de estandarización de la prueba de hipersensibilidad cutánea en estas especies y algunos aspectos como el sitio de inyección o la

interpretación de los resultados varían entre los estudios (Zanardi *et al.*, 2013). En el estudio realizado por van der Burgt *et al.* (2013) se describe el uso de la prueba intradérmica de tuberculina la cual fue aplicada a 281 ovejas de Nueva Zelanda, se determinó una sensibilidad del 81.6% y una especificidad del 99.6%. Esta prueba se aplicó cada dos meses junto con la remoción de los animales reactivos y se logró erradicar la enfermedad en dos lotes de ovinos de Gran Bretaña donde anteriormente había ocurrido un brote de tuberculosis.

### **2.9.2. Tinción Ziehl-Neelsen**

Las micobacterias pueden ser observadas microscópicamente en material tisular de muestras tuberculosas. Debido a las características de las micobacterias, se utilizan tinciones especiales tales como Ziehl-Neelsen (ZN) o la tinción ácido-resistente fluorescente (Constable *et al.*, 2017). Las técnicas que utilizan inmunoperoxidasas también han sido usadas con buenos resultados para la detección de anticuerpos monoclonales (OIE, 2009).

### **2.9.3. Serología**

Esta prueba mide la producción de INF- $\gamma$  producida por linfocitos estimulados con DPP bovino, comparándola con la producción de INF- $\gamma$  cuando se realiza la estimulación con DPP aviar (Romero, 2012). Se extraen 5 ml de sangre, se dividen en partes iguales y se estimulan con 1 mg/ml de DPP bovino y 0.5 mg/ml de DPP aviar (VISAVET, 2015). Necesita incubación por 16 a 24 horas y luego se mide la liberación de INF- $\gamma$  en un sistema con cultivo de sangre completa utilizando una prueba de ELISA que utiliza anticuerpos monoclonales contra el INF- $\gamma$  (OIE, 2009). En bovinos es usada para volver a analizar animales que salieron positivos o sospechosos a la prueba de hipersensibilidad cutánea, a pesar de que se ha reportado una sensibilidad de 67% y una especificidad de 96% (Pesciaroli *et al.*, 2014; Constable *et al.*, 2017). ES una prueba que debe destinarse como confirmatoria para animales positivos al DPP.

El uso de INF- $\gamma$  se está utilizando en varios programas nacionales para la erradicación de tuberculosis bovina en Europa, y también en Nueva Zelanda y Australia, junto a otras pruebas, para aumentar la sensibilidad y especificidad (OIE, 2009). Por otra parte, esta prueba recién se está validando para su uso en ovinos y caprinos (Bezoz *et al.*, 2011).

La prueba de proliferación de linfocitos es una prueba comparativa que utiliza sangre entera o linfocitos purificados para determinar y comparar la reactividad de los linfocitos periféricos a la tuberculina aviar y bovina (Constable *et al.*, 2017), tratando de aumentar su especificidad eliminando la respuesta de los linfocitos a antígenos inespecíficos o que presentan reacción cruzada asociada a micobacterias no patógenas a las cuales el animal podría haber estado expuesto (OIE, 2009). Esta prueba no es de uso rutinario debido a su laboriosidad, costo y la necesidad de un laboratorio para realizar los procedimientos, además la prueba debe ejecutarse después de obtener la muestra sanguínea (OIE, 2009).

Las pruebas serológicas son útiles ya que se ha reconocido que el animal produce anticuerpos poco después de la infección. La prueba de ELISA se está utilizando principalmente para detectar anticuerpos en reactores no específicos a la prueba intradérmica de tuberculina (Constable *et al.*, 2017). Actualmente se está evaluando un ELISA de múltiples anticuerpos para usar en cabras, que ofrece un resultado cuantitativo utilizando quimioluminiscencia y tiene una gran confiabilidad para detectar casos iniciales de tuberculosis además de tener una mejor sensibilidad que otras pruebas serológicas debido a la mayor cantidad de anticuerpos separados que utiliza (Matthews, 2016).

Buendía *et al.* (2013) compararon la eficacia de tres técnicas de diagnóstico de tuberculosis en caprinos, la prueba intradérmica, un ensayo comercial con IFN- $\gamma$  y una prueba experimental de ELISA en base a la proteína recombinante MPB70. La prueba con IFN- $\gamma$  y la prueba de ELISA tuvieron una mayor sensibilidad que la prueba intradérmica, 65.3% y 66.3%, respectivamente, en comparación a 44.5% hallado en la prueba intradérmica. Este estudio también utilizó la combinación de pruebas para el diagnóstico y halló que el uso de la prueba de ELISA con la prueba intradérmica detectó el mayor número de



animales positivos, sugiriendo el uso de pruebas combinadas en los programas de control y erradicación de la enfermedad.

En ovinos, Muñoz-Mendoza *et al.* (2015) compararon diferentes métodos de diagnóstico en 897 ovejas con sospecha de estar infectadas con tuberculosis. Ellos utilizaron técnicas patológicas, inmunológicas y moleculares, obteniendo 50.44% de positivos mediante cultivo, 83.23% de positivos por histopatología, 24.92% de positivos por la prueba intradérmica de tuberculina, 4.86% de positivos por la prueba de INF- $\gamma$  y 59.42% de positivos por la prueba de ELISA. Debido a la variabilidad de los resultados, ellos recomendaron realizar una combinación económicamente factible de estas pruebas diagnósticas para mejorar la detección de ovinos positivos a tuberculosis.

#### **2.9.4. Aislamiento y tipificación**

Las muestras sospechosas a tuberculosis son cultivadas en medios específicos a 37°C por al menos 8 semanas, luego son enviadas para la examinación microscópica (Constable *et al.*, 2017). Markey *et al.* (2013) indican que para garantizar un buen aislamiento de las micobacterias se debe realizar la descontaminación selectiva de la muestra para reducir el número de bacterias contaminantes, realizar la digestión o licuefacción del moco ya que las micobacterias atrapadas en exudados traqueobronquiales y otros fluidos están atrapadas en mucina y no desarrollarán en los cultivos, si están presentes en poca cantidad se deben concentrar mediante centrifugación. Luego del aislamiento de las micobacterias, se realizan pruebas para determinar su ADN, tal como la prueba PCR, para confirmar la identidad del patógeno (OIE, 2009).

Las principales desventajas del cultivo es el tiempo que se demora para obtener las micobacterias y las limitaciones que ocurren cuando se envían muestras de poca calidad o contaminadas con otros agentes al laboratorio (Constable *et al.*, 2017). También puede haber una contaminación del medio de cultivo y deberá repetirse el procedimiento utilizando agentes descontaminantes (OIE, 2009).

### **2.9.5. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) es una reacción enzimática que amplifica millones de veces una secuencia específica de ADN, generando una copia fiel del ADN secuenciado (Tamay de Dios *et al.*, 2013). Ahora se está utilizando una prueba de PCR para identificar la presencia de ADN específico de la micobacteria involucrada en la lesión tuberculosa. Este método es rápido, tiene buena relación costo-beneficio y es fácil de estandarizar, pero tiene las mismas desventajas que el cultivo pues los resultados son afectados por el poco número de micobacterias presentes en la muestra y la presencia de otras bacterias (Constable *et al.*, 2017). Además, en muchos países las técnicas de identificación de micobacterias utilizando PCR están disponibles en los laboratorios con propósitos de investigación y al menos en rumiantes no se utiliza para diagnóstico de rutina pues sus principales desventajas son la necesidad de un laboratorio bien equipado y profesionales entrenados (Drewe y Smith, 2014).

### **2.9.6. Lesiones**

En condiciones de campo, la mayor parte de los animales con tuberculosis son diagnosticados al beneficio (Constable *et al.*, 2017). En las cabras, las lesiones observadas frecuentemente son granulomas tuberculosos en uno o más nódulos linfáticos, tubérculos caseosos en pulmón, hígado o bazo. Sin embargo, las cabras son propensas a desarrollar grandes abscesos con un material blanquecino líquido o cremoso que frecuentemente alcanza las vías aéreas, resultando en una mayor probabilidad de diseminar la enfermedad por aerosol (Matthews, 2016). También se han reportado lesiones pulmonares multifocales presentes en áreas de consolidación púrpura. Los nódulos linfáticos mediastínicos, mesentéricos y hasta retrofaríngeos pueden tener lesiones que varían desde focos puntiformes hasta grandes lesiones caseosas con mineralización (Constable *et al.*, 2017).

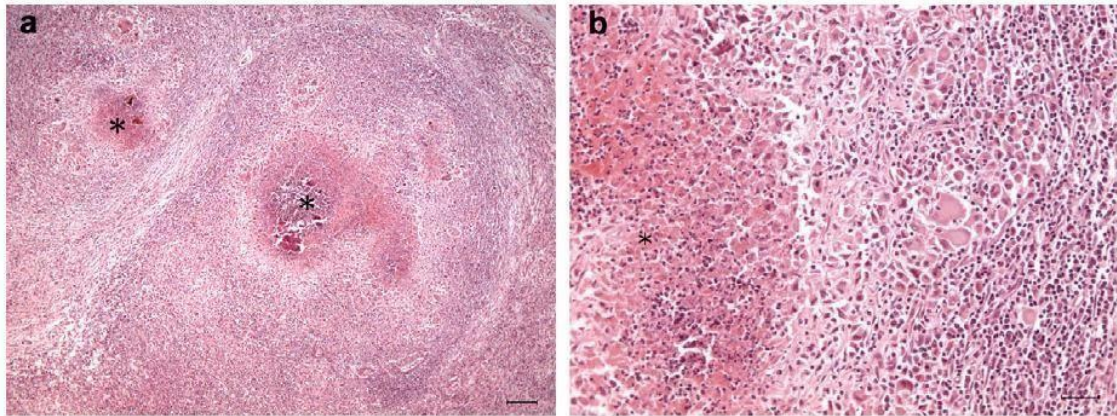
En ovinos se han encontrado lesiones con diferentes grados de extensión en pulmones, desde granulomas pequeños menores de 5 cm de diámetro, hasta grandes tubérculos afectando casi todo el tejido pulmonar, los cuales

presentaban contenido purulento o caseoso parcialmente calcificado (MuñozMendoza *et al.*, 2015). Vallejo *et al.* (2018) observaron poca cantidad de linfocitos T en los granulomas de ovinos, indicando que la respuesta inmune celular no es de mucha importancia en las ovejas en las etapas tempranas de la infección.

Aljameel *et al.* (2017) han descrito las características patológicas de lesiones tuberculosas halladas al beneficio en ovinos y caprinos. En cabras ellos hallaron un 78.3% de lesiones en la cavidad torácica y un 21.7% de las lesiones en la cavidad abdominal, mientras que en ovinos ellos hallaron 90.7% de las lesiones en la cavidad torácica y solamente 9.3% de las lesiones en la cavidad abdominal. También hallaron que el principal órgano con lesiones tuberculosas era el pulmón, seguido por los nódulos linfáticos bronquiales, mediastínicos, retrofaríngeos, hepáticos y mesentéricos.

En la examinación histopatológica, las lesiones granulomatosas muestran una zona central con necrosis caseosa con o sin calcificación, rodeada por células epitelioides y células gigantes multinucleadas con una cápsula fibrosa infiltrada por linfocitos y células plasmáticas (Aljameel *et al.*, 2017), también pueden observarse zonas necróticas mineralizadas grandes, especialmente en ovinos, rodeadas por macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y fibrosis periférica (Marianelli *et al.*, 2010).

En el artículo realizado por Sanchez *et al.* (2011) sobre los rasgos de las lesiones tuberculosas en cabras naturalmente infectadas, se muestran unas imágenes con las características microscópicas de los granulomas. En la Figura 3 (izquierda) se observa un granuloma grande encapsulado con centro de necrosis caseosa y mineralización. A la derecha se observa un núcleo necrótico rodeado por macrófagos epitelioides y células gigantes multinucleadas y numerosos linfocitos en el área externa.

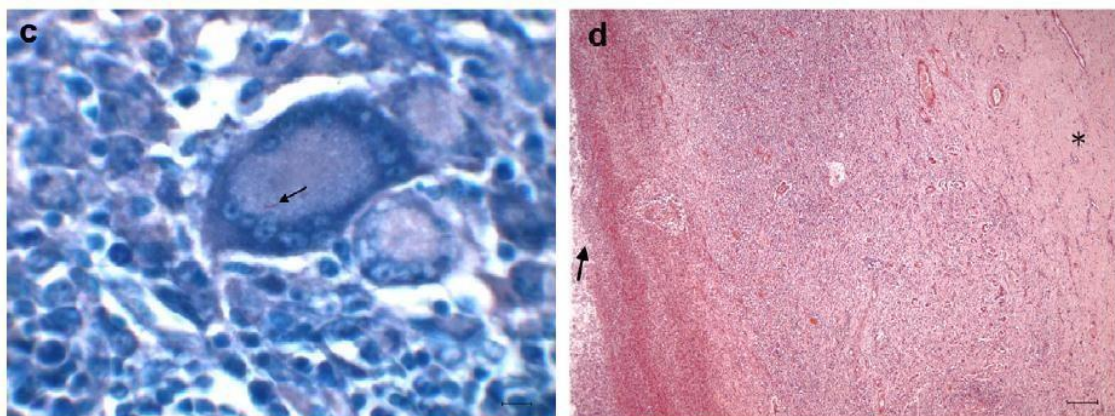


*Figura 3. Características microscópicas del granuloma tuberculoso*

Fuente: Sanchez *et al.* (2011).

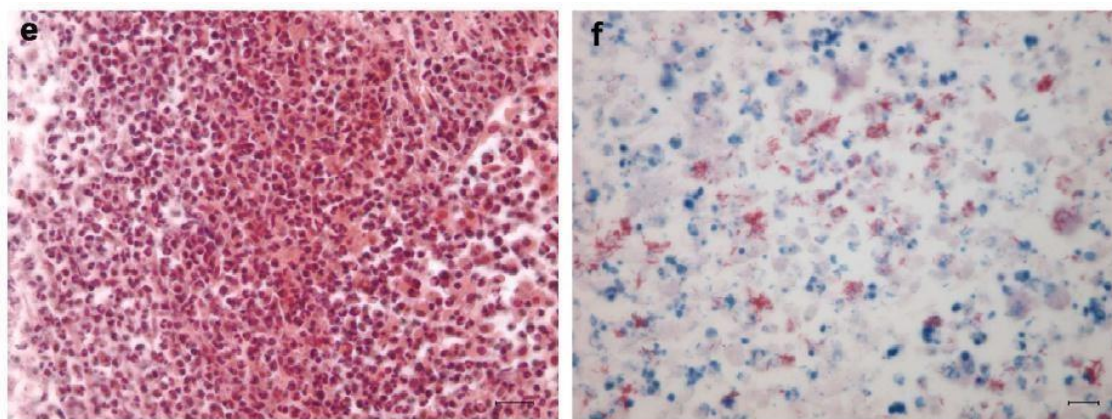
En la Figura 4 (izquierda) se observan micobacterias (flecha) dentro de una célula gigante multinucleada. A la derecha se observa la pared de la lesión granulomatosa. La flecha muestra la superficie luminal del granuloma y en la parte externa se observa la localización de la cápsula fibrosa (Sanchez *et al.*, 2011).

En la Figura 5 se observa una acumulación de neutrófilos en la superficie luminal de la lesión tuberculosa (izquierda). A la derecha se pueden observar múltiples micobacterias intra y extracelularmente, teñidas con ZN (Sanchez *et al.*, 2011).



*Figura 4. Características microscópicas del granuloma tuberculoso*

Fuente: Sanchez *et al.* (2011).



*Figura 5. Características microscópicas del granuloma tuberculoso*

Fuente: Sanchez *et al.* (2011).

## **2.10. Estrategias de control y eliminación**

En la actualidad existen pocos programas a nivel mundial para el control y eliminación de la tuberculosis en ovinos y caprinos, que principalmente se guían de los programas de control y eliminación de la tuberculosis en bovinos, como es el caso de España. España es uno de los países que está avanzando en la investigación para establecer medidas de control y erradicación de la tuberculosis en rumiantes menores (Bezós, 2015). En general, la mayor parte de los estudios se están centrado primero en determinar la prevalencia de la enfermedad en estas especies y producir mejores técnicas de diagnóstico (Bezós *et al.*, 2012; Ghebremariam *et al.*, 2018). Por consiguiente, las estrategias de control y eliminación de la tuberculosis en bovinos deberán adecuarse a la realidad de la crianza de rumiantes menores, en especial cuando se realiza la crianza de rebaños mixtos (Kassa *et al.*, 2012; Navarro, 2015).

En el Perú, el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA) basa sus acciones de control y erradicación de tuberculosis bovina en el Decreto Supremo N°031-2000-AG que aprueba el reglamento para el control y erradicación de la tuberculosis bovina. Este reglamento (Anexo 1) establece los lineamientos para la aplicación de la prueba intradérmica de tuberculina, el manejo de los animales diagnosticados como positivos, las acciones de vigilancia epidemiológica y las

prohibiciones y sanciones por comercializar subproductos pecuarios de consumo humano provenientes de animales positivos a tuberculosis (SENASA, 2018).

En cuanto a la erradicación, debido al amplio rango de hospederos animales, la eliminación completa de la tuberculosis es complicada. En muchos países del mundo, la tuberculosis en rumiantes es una enfermedad de notificación obligatoria, donde los animales positivos son eliminados del hato (OIE, 2009; Matthews, 2016). Por otra parte, el hallazgo de casos aislados no reportados, con patología macroscópica compatible con tuberculosis en ovinos y caprinos en la sierra de Lima (R. Sandoval, Lima, comunicación personal), hace necesario el establecimiento de medidas que nos ayuden a determinar el estado real de la enfermedad y evitar su propagación en estas especies económicamente importantes para el país.

#### **2.10.1. Inicio de un programa de control y eliminación**

Debido a que la epidemiología de la tuberculosis en animales varía a través del mundo por las diferencias en las poblaciones de ganado y animales silvestres de cada país, las condiciones ambientales y el estado socioeconómico de los países o regiones, los programas para controlar y erradicar la tuberculosis tienen que ser proyectados muy específicamente teniendo en cuenta las variables mencionadas (Kaneene *et al.*, 2014). En una enfermedad como esta, con muchos hospederos y de importancia zoonótica, se pueden originar conflictos por los valores económicos y sociales de los animales afectados, principalmente porque la tuberculosis aún no es reconocida como una enfermedad importante en ovinos y caprinos (Gormley y Corner, 2018).

Todo programa de control y eliminación de enfermedades debe iniciar con la determinación de la prevalencia de la enfermedad en la especie de interés. La eliminación no será posible si no se sabe qué zonas son endémicas, cuántos animales están infectados y cuántos animales están expuestos (Sheridan, 2011). También se debe tener en cuenta el factor social y los efectos de las futuras intervenciones sanitarias, en especial en ovinos y caprinos, porque son criados principalmente al pastoreo, con muy poco manejo, muchas veces no están



identificados, pueden ser beneficiados en los hogares, y son comercializados con mayor facilidad que otras especies de granja (Ciaravino *et al.*, 2017). Por lo tanto, es imprescindible que antes de iniciar un programa de control y eliminación de tuberculosis en pequeños rumiantes, se caractericen y describan todos los factores que intervienen en la crianza de estas especies (Caminiti *et al.*, 2016).

En nuestro país también hallamos varios de los inconvenientes que se hallan en otras partes del mundo, para implementar un programa de control y eliminación de la tuberculosis en animales. Perú tiene una amplia diversidad climática y el estado socioeconómico también varía ampliamente entre las regiones, las crianzas se realizan principalmente al pastoreo, muchas veces en grupos comunitarios. La mayoría de los rebaños son mixtos, conformados al menos por dos o tres especies de rumiantes (bovinos, ovinos y caprinos). Además de los puntos anteriores, en nuestro país no se subvenciona económicamente al ganadero en ningún plan de control y erradicación de enfermedades en animales, motivo por el cual éstos muchas veces son reacios a participar o a notificar la aparición de una enfermedad.

#### **2.10.2. Diagnóstico rutinario de los animales**

Algunos ovinos y caprinos con tuberculosis son detectados por diagnóstico clínico de la enfermedad, aunque con limitantes debido a que los principales signos clínicos son una pérdida progresiva de peso, disminución de la producción láctea y signos de enfermedad respiratoria que muchas veces son comunes a otros procesos infecciosos (Aranaz, 2015). La mayor parte de los animales con tuberculosis son detectados por las lesiones macroscópicas encontradas durante el beneficio (Constable *et al.*, 2017).

En medios como el nuestro, la principal herramienta para el control podría ser la detección de animales positivos mediante la prueba intradérmica de tuberculina, aunque hay muy pocos estudios sobre su uso en ovinos y caprinos y, por lo tanto, sobre su sensibilidad y especificidad en estas especies (Bezoz *et al.*, 2018). En los últimos años se está dando énfasis al uso de pruebas como

ELISA e INF- $\gamma$  y su combinación para el diagnóstico de tuberculosis en cabras (Bezós *et al.*, 2011, 2012; Buendía *et al.*, 2013).

Bezós *et al.* (2011) estudiaron el uso de INF- $\gamma$  para la detección de cabras positivas a tuberculosis, mientras que Buendía *et al.* (2013) estudiaron el uso de la prueba de ELISA con INF- $\gamma$  para el diagnóstico. Los últimos autores determinaron que la prueba con INF- $\gamma$  y la prueba de ELISA tuvieron mayor sensibilidad que la prueba intradérmica de tuberculina: 65.3% y 66.3% contra 44.5%, respectivamente. Cuando utilizaron combinaciones, la prueba de ELISA con la prueba intradérmica de tuberculina detectó un 89.1% de animales positivos, mientras que la combinación de INF- $\gamma$  con la prueba intradérmica de tuberculina detectó al 78.2% de las cabras positivas a tuberculosis, recomendando el uso de pruebas combinadas para mejorar la sensibilidad de la detección de animales positivos.

#### **2.10.3. Eliminación de los animales positivos**

Respecto a la eliminación de los animales confirmados como positivos, SENASA (2018) establece en bovinos, que los animales deben ser aislados inmediatamente y enviados a un centro de beneficio autorizado. Estos animales deben ser examinados por un Médico Veterinario responsable del programa nacional de tuberculosis y deben enviarse muestras de los órganos afectados incluyendo los nódulos linfáticos retrofaríngeos, mediastínicos, bronquiales y mesentéricos al laboratorio de SENASA. Sin embargo, no hay una compensación monetaria ni devolución con reemplazo de los animales enviados a beneficio.

#### **2.10.4. Creación de rebaños paralelos**

Una alternativa que podría utilizarse cuando la prevalencia de la tuberculosis es alta en una zona y la carencia de compensación monetaria dificulta o evita la participación de los propietarios de los animales en los programas de control y eliminación, es la segregación de animales positivos formando un hato paralelo, para ir eliminando los animales positivos poco a poco (Caminiti *et al.*, 2016; Ciaravino *et al.*, 2017). Pero esta estrategia no funciona en hatos grandes con muchos animales positivos, en hatos que comparten pasturas con animales



silvestres o con otros rumiantes y en el caso de las cabras y ovejas, en rebaños con sistemas de crianza extensiva con movimiento continuo de animales sin realizar un programa de cuarentena o análisis antes del ingreso en el rebaño (Drewe *et al.*, 2014; Constable *et al.*, 2017).

El sistema del hato paralelo se puede iniciar al nacimiento de las crías, ubicándolas en otro lugar (establo negativo) y utilizando banco de calostro, suplemento lácteo o leche de vacas nodrizas negativas a tuberculosis para alimentarlas. Conforme crecen, los animales libres de tuberculosis tendrán una mayor producción y rentabilidad, lo que permitirá que en unos años se pueda eliminar el establo positivo a tuberculosis, quedando sólo los animales libres de la infección. Estos animales deben ser monitoreados rutinariamente para asegurarse que permanecen libres de tuberculosis (Delgado, 2018).

#### **2.10.5. Vacunación**

La vacunación es una de las estrategias que se tienen para proveer protección contra las enfermedades infecciosas, sin embargo, algunos estudios han demostrado que las vacunas investigadas sólo disminuyen el grado de severidad con que se manifiesta la enfermedad (Perez de Val *et al.*, 2014; Bezos *et al.*, 2017; Vidal *et al.*, 2017). Las primeras investigaciones para crear una vacuna contra la tuberculosis en animales se han realizado en bovinos. Estudios recientes han realizado pruebas experimentales de vacunas utilizando protocolos con el bacilo Calmette-Guerin (BCG) con refuerzos heterólogos o con *M. bovis* atenuado, aunque se ha demostrado que estas vacunas experimentales comprometen las pruebas diagnósticas, en especial la prueba intradérmica de tuberculina (Vordermeier *et al.*, 2014).

En el mismo año, Pérez de Val *et al.* (2014) realizaron ensayos experimentales con otra vacuna utilizando también BCG, hallando que los animales vacunados tuvieron lesiones macroscópicas pulmonares más pequeñas que los animales control, pero que no evitó la infección con tuberculosis. Recientemente, Vidal *et al.* (2017) realizaron pruebas en cabras con otra vacuna experimental a base de BCG hallando los mismos resultados que

Pérez de Val *et al.* (2014). Sin embargo, su estudio sugiere que la vacunación podría contribuir a disminuir la diseminación de la tuberculosis por las cabras al disminuir significativamente el número de animales con lesiones tuberculosas.

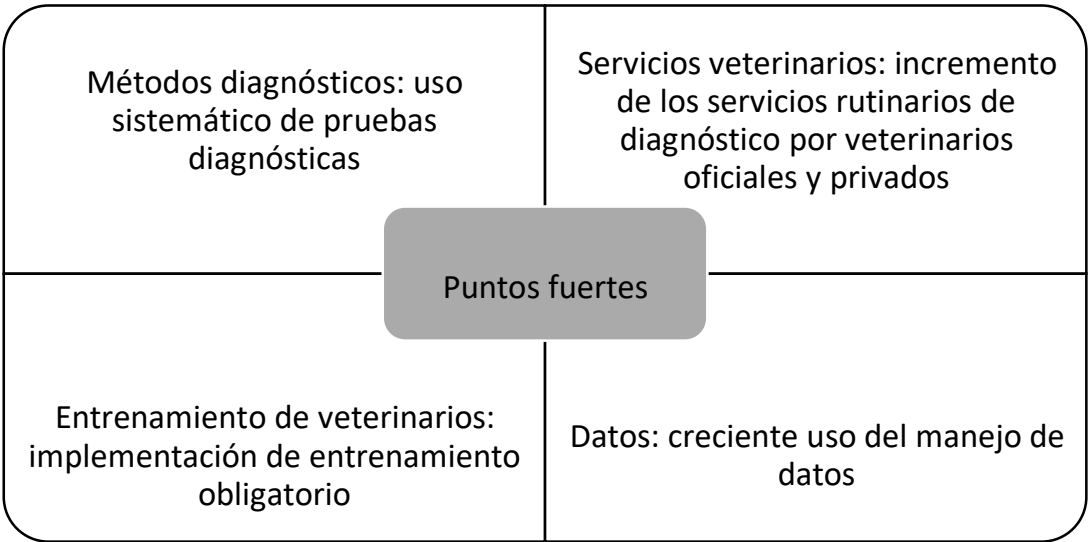
También en el año 2017, Bezos *et al.* vacunaron diez cabras utilizando una cepa modificada de *M. tuberculosis* comparando su eficacia con seis cabras vacunadas con BCG y diez cabras no vacunadas. Cuatro meses después de la vacunación todos los animales del experimento fueron infectados con *M. bovis* y *M. caprae*, y examinados en un período adicional de 40 semanas. Como en los estudios anteriores, este trabajo encontró que los animales vacunados tuvieron lesiones significativamente menores en comparación con el grupo control, además se demostró que la vacuna con cepa modificada de *M. tuberculosis* proporcionó mayor protección que la vacuna BCG, al tener las puntuaciones de lesiones más bajas de todos los animales. No obstante, también se demostró que esta vacuna no evita la infección y el desarrollo de lesiones tuberculosas en las cabras.

En humanos, la vacuna BCG se aplica a todos los recién nacidos por vía intradérmica para prevenir la tuberculosis por *M. tuberculosis*. Esta vacuna contiene una cepa viva atenuada de *M. bovis* (Porrás, 2008). Hoft *et al.* (2018) indican que esta vacuna es muy eficaz para prevenir las formas diseminadas de tuberculosis en niños muy jóvenes pero que sólo tiene una eficacia de aproximadamente el 50% para prevenir la tuberculosis pulmonar en adultos, sugiriendo que la vacunación intradérmica probablemente no sea el método adecuado para inducir una inmunidad pulmonar óptima en la edad adulta.

#### **2.10.6. Programa de control de tuberculosis en pequeños rumiantes**

La prevención de nuevos casos de tuberculosis en los animales debe confiar en la eficacia de los programas de vigilancia epidemiológica, el establecimiento de programas de bioseguridad en los establecimientos de crianza y el análisis diagnóstico de todo animal nuevo que sea ingresado a los establecimientos o a una zona que está declarada libre de tuberculosis (Drewe *et al.*, 2014). Además, se debe tener en cuenta que todo programa de control y eliminación tendrá puntos fuertes y débiles que deben ser tomados en cuenta en el momento de la implementación. Ciaravino *et al.* (2017) realizaron entrevistas con criadores,

veterinarios y autoridades encargadas de la vigilancia de tuberculosis bovina en Italia y determinaron los puntos fuertes y débiles del programa nacional de control de tuberculosis. En las Figuras 6 y 7 se muestran unos esquemas de sus principales hallazgos.



*Figura 6. Puntos fuertes de un programa de control y erradicación de tuberculosis bovina*

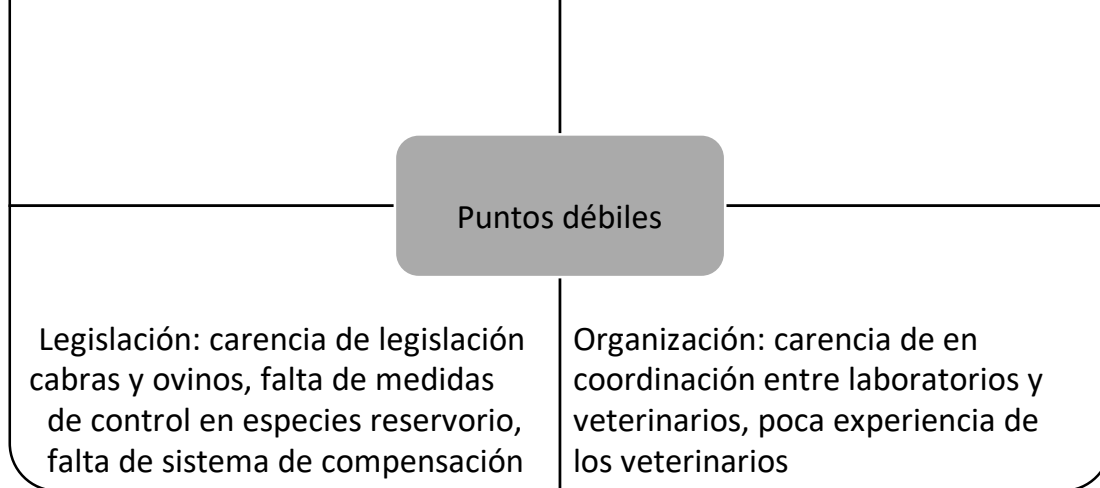
Fuente: Ciaravino *et al.* (2017).

Comunicación e información: falta de comunicación entre veterinarios y criadores, brechas en el flujo de información diagnóstico

Recursos humanos: falta de personal en los laboratorios, falta de veterinarios autorizados para el

*Figura 7. Puntos débiles de un programa de control y erradicación de tuberculosis bovina*

Fuente: Ciaravino *et al.* (2017).



Desde un punto de vista de salud pública, una de las estrategias de control es pasteurizar la leche proveniente de animales que pueden transmitir la tuberculosis. La leche puede ser pasteurizada calentándola a 72°C por 15-20 segundos. Este proceso mata la mayoría de bacterias en la leche, incluyendo *M. bovis* (Conover y Vail, 2015). Las carcasas de los animales con tuberculosis también pueden constituir un riesgo para los consumidores y para los trabajadores de los centros de beneficio, por lo tanto, el establecimiento de normas de bioseguridad y buenas prácticas de higiene evitará la transmisión de la tuberculosis de los animales hacia los humanos (Kaneene *et al.*, 2014).

La implementación de un adecuado programa de control debe cumplir con los siguientes propósitos: reducción de la prevalencia de tuberculosis, reducción de la infección en los humanos, y confirmación de la obtención de beneficios económicos y sociales por tener rebaños libres de tuberculosis (Naugle *et al.*, 2014). También, un buen programa de control debe aportar conocimiento y entrenamiento para reconocer la enfermedad por parte de los criadores, mejorar los sistemas de bioseguridad de las crianzas, aumentar las actividades de control de enfermedades y fomentar una estrecha comunicación entre todos los actores involucrados en el sistema de erradicación de la tuberculosis animal y humana (Ciaravino *et al.*, 2017).

En resumen, un buen programa de control y eliminación de la tuberculosis en pequeños rumiantes debe mantenerse realizando pruebas rutinarias de diagnóstico para detectar animales positivos, alentando la investigación para realizar cultivos, tipificaciones y la identificación de las especies de micobacterias que circulan en ovinos y caprinos, y de ser posible, eliminar a los animales positivos, o de lo contrario, aplicar sistemas de segregación de los animales negativos con el objetivo de ir creando nuevos rebaños paralelos libres de tuberculosis (Aranaz, 2015) (Figura 8).

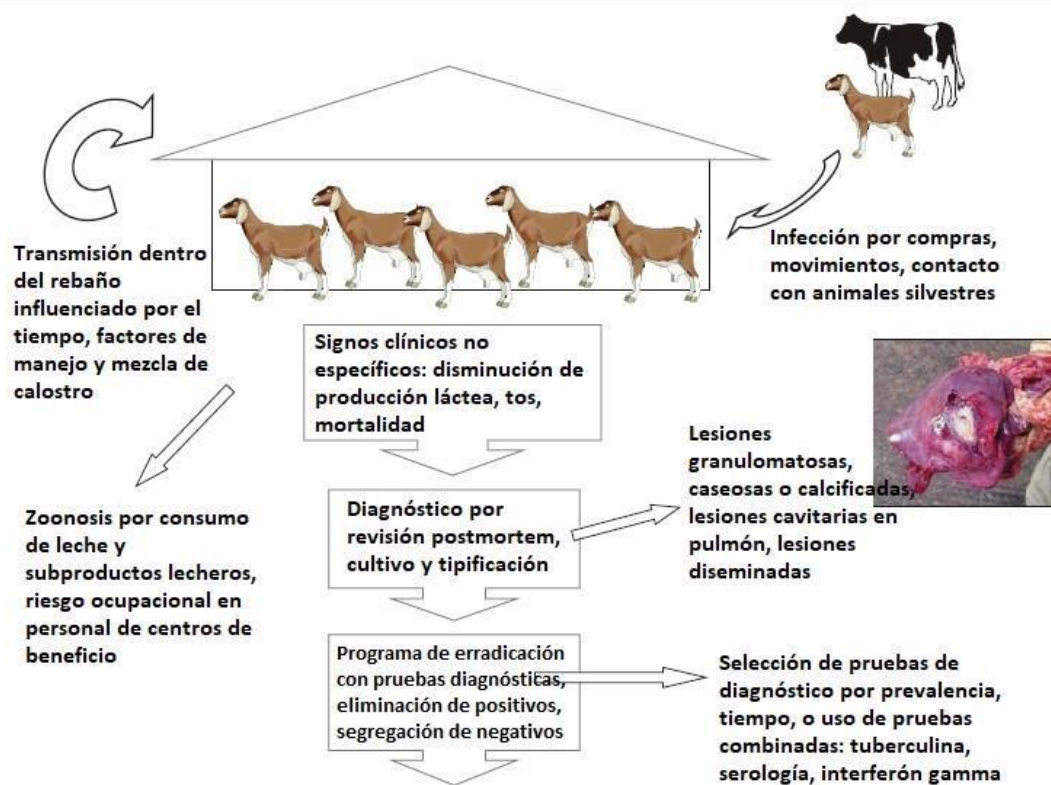


Figura 8. Dinámica de transmisión y estrategias de control y erradicación de la tuberculosis en caprinos y ovinos Fuente: Aranaz (2015).

### III. DISCUSIÓN

La tuberculosis en animales es una enfermedad de notificación obligatoria (OIE, 2009; SENASA, 2018), aunque actualmente no existe una legislación en nuestro país que incluya el diagnóstico rutinario obligatorio de ovinos y caprinos, a diferencia de los bovinos (Awada *et al.*, 2018). Diversos estudios indican que ambas especies son importantes reservorios de distintas especies de micobacterias y tienen el potencial para infectar bovinos y humanos (Napp *et al.*, 2013; Zanardi *et al.*, 2013; Ghebremariam *et al.*, 2018). Algunos países como España (Bezós *et al.*, 2011), Eritrea (Ghebremariam *et al.*, 2018), Etiopía (Kassa *et al.*, 2012) y Argentina (Castillo *et al.*, 2017), ya están realizando estudios de prevalencia pues se han dado cuenta que la presencia de tuberculosis en los rumiantes menores impide la erradicación de tuberculosis bovina, porque se ha demostrado que la infección de estas especies es un importante factor de riesgo importante (Zanardi *et al.*, 2013).

La crianza típica de los ovinos y caprinos en las zonas ganaderas de Perú hace que haya un estrecho contacto entre los pastores y sus animales (MINAGRI, 2010). Esta crianza se caracteriza porque los animales principalmente pastorean por grandes distancias, los rebaños suelen ser mixtos y un solo criador puede tener bovinos, ovinos, caprinos y camélidos en la misma zona (MINAGRI, 2013), no hay un sistema rutinario de manejo y los animales reciben poca o nula asistencia veterinaria. Además, debido a que los signos clínicos de la enfermedad suelen ser muy inespecíficos, los criadores no reconocen la tuberculosis hasta que los animales son beneficiados, permitiendo que la diseminación de las micobacterias se maximice. Muchos autores indican que estos factores retrasan y entorpecen los programas de control y eliminación de las enfermedades infecciosas en animales (Abdalla y Nganwa, 2014; Caminiti *et al.*, 2016; Ciaravino *et al.*, 2017).

Se ha demostrado que las micobacterias pueden ser transmitidas a través de la leche y carne (Franco *et al.*, 2013; Koro *et al.*, 2018), y en la realidad muchos criadores consumen la leche, hacen quesos y yogurt sin pasteurizar la leche, principalmente la leche de cabra, además de comercializarla, constituyendo un riesgo para la salud pública debido al carácter zoonótico de la enfermedad (Kubica *et al.*, 2003). Otra vez, el desconocimiento de la enfermedad y la carencia de iniciativas de control por parte de las autoridades hace que los ovinos y

caprinos sean excluidos de los programas de control y erradicación de la tuberculosis bovina y humana, a pesar de los múltiples estudios que sugieren que estas especies deben ser consideradas dentro de los programas nacionales de control de tuberculosis (Bezós *et al.*, 2010; Sheridan, 2011; Pesciaroli *et al.*, 2014).

En Europa, países que crían tradicionalmente ovinos y caprinos ya están elaborando programas de control y erradicación para la tuberculosis en estas especies (Pesciaroli *et al.*, 2014; Aranaz, 2015; Bezós *et al.*, 2018). En Perú esto no sucede, quizás porque no se les da la debida importancia a las enfermedades infecciosas en estas especies, a pesar de que los primeros son la especie más numerosa en las regiones de la sierra.

Actualmente existen muchas pruebas para realizar el diagnóstico de tuberculosis en bovinos, algunas de estas pruebas ya se están investigando en ovinos y caprinos (Bezós *et al.*, 2011; Muñoz-Mendoza *et al.*, 2015), sin embargo, es probable que aún pase algún tiempo para que estas pruebas sean estandarizadas y validadas en estas especies. Por el momento, la prueba de hipersensibilidad cutánea retardada o prueba de tuberculina se está utilizando en varios países de Europa y Oceanía junto con las pruebas de ELISA y la prueba de INF- $\gamma$  para mejorar la sensibilidad y especificidad de las pruebas y lograr detectar la mayor cantidad posible de animales positivos (Bezós *et al.*, 2018). Por el contrario, en Perú, los ovinos y caprinos no son considerados para el monitoreo rutinario de tuberculosis y, por lo tanto, no se les aplica ninguna prueba diagnóstica.

Para implementar un buen programa de control y eliminación necesitamos conocer primero la prevalencia nacional de la enfermedad en ovinos y caprinos (Sheridan, 2011), algo que aún no se ha realizado en nuestro país. Se han realizado muy pocos trabajos de investigación sobre el tema, los que no han tenido difusión, por ello, no se conoce el estado real de la enfermedad. El conocimiento de la prevalencia de la tuberculosis en estos rumiantes menores nos permitirá conocer cuáles son las zonas que necesitan una implementación inmediata, cuál es la especie con la que se debe iniciar el programa, y qué recursos monetarios y logísticos se deben utilizar (Ciaravino *et al.*, 2017).

Una vez que se determinan todas las variables que participan en la dinámica de la enfermedad, el siguiente paso es difundir entre los criadores la importancia de la enfermedad y todas las ventajas que se obtendrán por tener rebaños libres de tuberculosis (Ciaravino *et al.*, 2017). Este paso es muy importante, en especial porque nuestra legislación no contempla un sistema de subvención, compensación o reposición de los animales que son eliminados por salir positivos a tuberculosis. La falta de un sistema de subvención y compensación para los programas de control y erradicación de enfermedades infecciosas hace que haya poco interés por parte de los ganaderos para participar en ellos.

El siguiente paso será realizar el diagnóstico de tuberculosis en las poblaciones de ovinos y caprinos (Aranaz, 2015; Caminiti *et al.*, 2016). En los países latinoamericanos aún se utiliza la prueba de tuberculina para realizar la detección de bovinos reactivos a tuberculosis. En algunas zonas ganaderas de Argentina también se ha comenzado a utilizar esta prueba en ovinos y caprinos (Castillo *et al.*, 2017). La prueba de tuberculina podría ser la primera opción en nuestro país para realizar análisis de poblaciones a largo plazo, por la facilidad de aplicación y bajo costo, debido a que no necesita laboratorios con equipos especiales como las pruebas que se usan en Europa, como la prueba con INF- $\gamma$  y la prueba PCR.

Finalmente, tenemos que tener en cuenta que la realidad de nuestro país no permitirá la eliminación inmediata de los ovinos y caprinos que salgan positivos a tuberculosis, en especial en las zonas con grandes rebaños o en lugares donde estas especies son el único sustento económico de la población, pues originará un rechazo a la implementación de las medidas de control y eliminación, y puede fomentar el ocultamiento de casos clínicos por parte de los criadores debido al miedo a perder a sus animales. Para evitar esto, se deben implementar medidas de bioseguridad a nivel de las crías y establecimientos, y fomentar la creación de rebaños paralelos negativos que poco a poco reemplacen a los animales positivos de las crías.



#### IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Abdalla E, Nganwa D. 2014.** Factors contributing to the transmisión of bovine tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis* and its control status in Sudan. En: Thoen CO, Steele JH, Kaneene JB, eds. Zoonotic tuberculosis – *Mycobacterium bovis* and other pathogenic mycobacteria. 3ª ed. Iowa: Wiley Blackwell. p 159-174.

2. **Ackermann MR. 2012.** Inflammation and healing. En: Zachary JF, McGavin MD, eds. Pathologic basis of veterinary diseases. 5<sup>a</sup> ed. Missouri: Elsevier Mosby. p 89-146.
3. **Aljameel MA, Mohammed GE, Bakhiet AO. 2017.** Tuberculosis in sheep and goats: pathological characteristics based on abattoir study in South Darfur State, Sudan. Sudan Journal of Science and Technology 18(2): 107-126.
4. **Aranaz A. 2015.** *Mycobacterium bovis*/*M. caprae* infection in goats and sheep: Introduction, epidemiology and control measures. En: Mukundan H, Chambers MA, Waters WR, Larsen MH, eds. Tuberculosis, leprosy and mycobacterial diseases of man and animals. Oxfordshire: CABI. p 202-215.
5. **Arunmozhivarman K, Radhika R, Kannan P, Maroudam V, Vijayalakshmi K, Claudet PV, Raj GD. 2018.** Isolation and identification of *M. tuberculosis* from sheep tissue samples and sero-diagnosis study in an organized sheep farm. Int J Curr Microbiol App Sci 7(1): 2740-2744.  
<https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.701.328>
6. **Awada L, Tizzani P, Erlacher-Vindel E, Forcella S, Caceres P. 2018.** Bovine tuberculosis: worldwide picture. En: Chambers M, Gordon S, Olea-Popelka F, Barrow P, eds. Bovine tuberculosis. Oxfordshire: CABI. p 1-15.
7. **Bañuls A-L, Sanou A, Anh NTV, Godreuil S. 2015.** *Mycobacterium tuberculosis*: ecology and evolution of a human bacterium. J Med Microbiol 64: 1261-1269. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000171>
8. **Barletta RG, Steffen DJ. 2013.** *Mycobacterium*. En: McVey DS, Kennedy M, Chengappa MM, eds. Veterinary microbiology. 3<sup>a</sup> ed. Iowa: Wiley-Blackwell. p 270-278.
9. **Bauerfeind R, von Graevenitz A, Kimmig P, Schiefer HG, Schwarz T, Slenczka W, Zahner H. 2016.** Zoonoses – Infectious diseases transmissible from animals to humans. 4<sup>a</sup> ed. Washington DC: ASM Press. 554 p.
10. **Bezós J. 2015.** Diagnóstico de tuberculosis animal. En: Balseiro A, Gortázar C, eds. Tuberculosis animal: investigación y control en España.

Asturias: SERIDA. p 90-95.

11. **Bezós J, de Juan L, Romero B, Álvarez J, Mazzucchelli F, Mateos A, Domínguez L, Aranaz A. 2010.** Experimental infection with *Mycobacterium caprae* in goats and evaluation of immunological status in tuberculosis and paratuberculosis co-infected animals. *Vet Immunol Immunopathol* 133: 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.07.018>
12. **Bezós J, Álvarez J, de Juan L, Romero B, Rodríguez S, Castellanos E, Sáez-Llorente JL, Mateos A, Domínguez L, Aranaz A. 2011.** Factors influencing the performance of an interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of tuberculosis in goats. *Vet J* 190(1): 131-135. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.09.026>
13. **Bezós J, Álvarez J, Romero B, Aranaz A, de Juan L. 2012.** Tuberculosis in goats: Assessment of current *in vivo* cell-mediated and antibody diagnostic assays. *Vet J* 191: 161-165. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.02.010>
14. **Bezós J, Casal C, Álvarez J, Roy A, Romero B, Rodríguez-Bertos A, Bárcena C, Díez A, Juste R, Gortázar C, Puentes E, Aguiló N, Martín C, de Juan L, Domínguez L. 2017.** Evaluation of the *Mycobacterium tuberculosis* SO2 vaccine using a natural tuberculosis infection model in goats. *Vet J* 223:60-67. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.04.006>
15. **Bezós J, Roy Á, Infantes-Lorenzo JA, González I, Venteo Á, Romero B, Grau A, Mínguez O, Domínguez L, de Juan L. 2018.** The use of serological tests in combination with the intradermal tuberculin test maximizes the detection of tuberculosis infected goats. *Vet Immunol Immunopathol* 199: 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.03.006>
16. **Broeckl S, Krebs S, Varadharajan A, Straubinger RK, Blum H, Buettner M. 2017.** Investigation of intra-herd spread of *Mycobacterium caprae* in cattle by generation and use of a whole-genome sequence. *Vet Res Commun* 41(2): 113-128. <https://doi.org/10.1007/s11259-017-9679-8>

17. **Buendía AJ, Navarro JA, Salinas J, McNair J, de Juan L, Ortega N, Cámara P, Torreblanca P, Sanchez J. 2013.** Ante-mortem diagnosis of caprine tuberculosis in persistently infected herds: Influence of lesion type on the sensitivity of diagnostic tests. *Res Vet Sci* 95: 1107-1113. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.10.003>
18. **Caminiti A, Pelone F, La Torre G, De Giusti M, Saulle R, Mannocci A, Sala M, Della Marta U, Scaramozzino P. 2016.** Control and eradication of tuberculosis in cattle: a systematic review of economic evidence. *Vet Rec* 179:70-75. <https://doi.org/10.1136/vr.103616>
19. **Casal C. 2016.** Diagnóstico de tuberculosis en rumiantes y camélidos: optimización de pruebas de base celular y humoral. Tesis de doctorado. Madrid: Universidad Complutense. 306 p.
20. **Castillo M, Gómez MB, Cerutti DA, Meglia GE. 2017.** Respuesta a la prueba tuberculínica comparativa en ovinos de establecimientos mixtos de la Región Norte de la Provincia de La Pampa. *InVet* 19(2). [Internet], [15 enero 2019]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=179155102001>
21. **Ciaravino G, Ibarra P, Casal E, Lopez S, Espluga J, Casal J, Napp S, Allepuz A. 2017.** Farmer and veterinarian attitudes towards the bovine tuberculosis eradication programme in Spain: What is going on the field? *Front Vet Sci* 4:202. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00202>
22. **Ciaravino G, García-Saenz A, Cabras S, Allepuz A, Casal J, GarcíaBocanegra I, De Koeijer A, Gubbins S, Sáez JL, Cano-Terriza D, Napp S. 2018.** Assessing the variability in transmission of bovine tuberculosis within Spanish cattle herds. *Epidemics* 23: 110-120. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2018.01.003>
23. **Conover MR, Vail RM. 2015.** Tuberculosis. En: *Human diseases from wildlife*. Boca Raton: CRC Press. p 41-55.
24. **Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grünberg W. 2017.** Veterinary medicine. A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs, and goats. 11<sup>a</sup> ed. Missouri: Elsevier. p 2015-2025.

25. **Delgado A. 2018.** Tuberculosis: amenaza en la salud y productividad de los bovinos. Revista Actualidad Ganadera. [Internet], [12 abril 2019]. Disponible en: <http://www.actualidadganadera.com/articulos/tuberculosisamenaza-en-la-salud-y-productividad-de-los-bovinos.html>
26. **Deresá B, Conraths FJ, Ameni G. 2013.** Abattoir-based study on the epidemiology of caprine tuberculosis in Ethiopia using conventional and molecular tools. Acta Vet Scand 55(1):15. <https://doi.org/10.1186/1751014755-15>
27. **Drewe JA, Smith NH. 2014.** Molecular epidemiology of *Mycobacterium bovis*. En: Thoen CO, Steele JH, Kaneene JB, eds. Zoonotic tuberculosis – *Mycobacterium bovis* and other pathogenic mycobacteria. 3ª ed. Iowa: Wiley Blackwell. p 79-88.
28. **Drewe JA, Pfeiffer DU, Kaneene JB. 2014.** Epidemiology of *Mycobacterium bovis*. En: Thoen CO, Steele JH, Kaneene JB, eds. Zoonotic tuberculosis – *Mycobacterium bovis* and other pathogenic mycobacteria. 3ª ed. Iowa: Wiley Blackwell. p 63-77.
29. **Duarte EL, Domingos M, Amado A, Botelho A. 2008.** Spoligotype diversity of *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium caprae* animal isolates. Vet Microbiol 130: 415-421. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.02.012>
30. **Duncanson GR. 2012.** Veterinary treatment of sheep and goats. Oxfordshire: CABI. 341 p.
31. **Franco MMJ, Paes AC, Ribeiro MG, Pantoja JCF, Santos ACB, Miyata M, Leite CQF, Motta RG, Listoni FJP. 2013.** Occurrence of mycobacteria in bovine milk samples from both individual and collective bulk tanks at farms and informal markets in the southeast region of Sao Paulo, Brazil. BMC Vet Res 9: 85. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-85>
32. **García I. 2015.** Estudios epidemiológicos de la tuberculosis bovina en especies domésticas y silvestres en el sur de España. En: Balseiro A, Gortázar C, eds. Tuberculosis animal: investigación y control en España. Asturias: SERIDA. p 79-83.

33. **Ghebremariam MK, Michel AL, Vernooij JCM, Nielen M, Rutten MPMG. 2018.** Prevalence of bovine tuberculosis in cattle, goats, and camels of traditional livestock raising communities in Eritrea. BMC Vet Res 14: 73.  
<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1397-0>
34. **Ghodbane R, Medie FM, Lepidi H, Nappez C, Drancourt M. 2014.** Longterm survival of tuberculosis complex mycobacteria in soil. Microbiology 160: 496-501. <https://doi.org/10.1099/mic.0.073379-0>
35. **Gormley E, Corner LAL. 2018.** Wild animal tuberculosis: Stakeholder value systems and management of disease. Front Vet Sci 5:327.  
<https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00327>
36. **Gortázar C, Boadella M. 2014.** Animal tuberculosis in Spain. En: Thoen CO, Steele JH, Kaneene JB, eds. Zoonotic tuberculosis – *Mycobacterium bovis* and other pathogenic mycobacteria. 3<sup>a</sup> ed. Iowa: Wiley Blackwell. p 349-356.
37. **Gortázar C, Fernández-Calle LM, Collazos-Martínez JA, MínguezGonzález O, Acevedo P. 2017.** Animal tuberculosis maintenance at low abundance of suitable wildlife reservoir hosts: A case study in northern Spain.  
Prev Vet Med 146: 150-157.  
<https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2017.08.009>
38. **Hoft DF, Xia M, Zhang GL, Blazevic A, Tennant J, Kaplan C, Matuschak G, Dube TJ, Hill H, Schlesinger LS, Andersen PL, Brusic V. 2018.** PO and ID BCG vaccination in humans induce distinct mucosal and systemic immune responses and CD4<sup>+</sup> T cell transcriptomal molecular signature. Mucosal Immunol 11(2): 486-495. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.67>
39. **Hruska K, Kaevska M. 2012.** Mycobacteria in water, soil, plants and air: a review. Vet Med-Czech 57(12): 623-679.
40. **Kaneene JB, Kaplan B, Steele JH, Thoen CO. 2014.** One health approach for preventing and controlling tuberculosis in animals and humans. En: Thoen CO, Steele JH, Kaneene JB, eds. Zoonotic tuberculosis – *Mycobacterium bovis* and other pathogenic mycobacteria. 3<sup>a</sup> ed. Iowa: Wiley Blackwell. p 9-20.

41. **Kassa GM, Abebe F, Worku Y, Legesse M, Medhin G, Bjune G, Ameni G. 2012.** Tuberculosis in goats and sheep in Afar pastoral region of Ethiopia and isolation of *Mycobacterium tuberculosis* from goats. Vet Med Int 869146.  
<https://doi.org/10.1155/2012/869146>
42. **Koro F, Romaric AG, Kombou T, Onana T, Simo YK, Assam JP, Penlap V, Ngono R, Etoa X. 2018.** First insight into molecular epidemiology of tuberculosis infection in slaughtered sheep intended to human consumption in Cameroon: the case of New-Bell's slaughterhouses. Mycobact Dis 8:2.  
<https://doi.org/10.4172/2161-1068.1000259>
43. **Kubica T, Rsch-Gerdes S, Niemann S. 2003.** *Mycobacterium bovis* subsp. *caprae* caused one-third of human *M. bovis*-associated tuberculosis cases reported in Germany between 1999 and 2001. J Clin Microbiol 41(7): 30703077.
44. **Langer AJ, LoBue PA. 2014.** Public health significance of zoonotic tuberculosis caused by the *Mycobacterium tuberculosis* complex. En: Thoen CO, Steele JH, Kaneene JB, eds. Zoonotic tuberculosis – *Mycobacterium bovis* and other pathogenic mycobacteria. 3<sup>a</sup> ed. Iowa: Wiley Blackwell. p 21-33.
45. **López V, Alberdi P, Fernández IG, Barasona JA, Vicente J, Garrido JM, Torina Alessandra, Caracappa S, Lelli RC, Gortázar C, de la Fuente J. 2016.** Evidence of co-infection with *Mycobacterium bovis* and tick-borne pathogens in a naturally infected sheep flock. Ticks Tick Borne Dis 7(2): 384-389. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.15.013>
46. **Marianelli C, Cifani N, Capucchio MT, Fiasconaro M, Russo M, La Mancusa F, Pasquali P, Di Marco V. 2010.** A case of generalized bovine tuberculosis in a sheep. J Vet Diagn Invest 22: 445-448.  
<https://doi.org/10.1177/104063871002200319>
47. **Markey B, Leonard F, Archambault M, Cullinane A, Maguire D. 2013.** Clinical veterinary microbiology. 2<sup>a</sup> ed. Edimburgo: Mosby Elsevier. 915 p.
48. **Matthews J. 2016.** Diseases of the goat. 4<sup>a</sup> ed. Oxfordshire: Wiley Blackwell. 842 p.
49. **Michel AL. 2015.** Zoonotic aspects of tuberculosis: disease of the past or reemerging zoonosis? En: Sing A, ed. Zoonoses – Infections affecting

- humans and animals. Focus on public health aspects. Londres: Springer. p 891-914.
50. **[MINAGRI] Ministerio de Agricultura y Riego. 2010.** Buenas prácticas pecuarias y gestión de granjas de caprinos. Lima: MINAGRI. 97 p.
  51. **[MINAGRI] Ministerio de Agricultura y Riego. 2013.** Manual de ovinos y las buenas prácticas. Lima: MINAGRI. 100 p.
  52. **[MINAGRI] Ministerio de Agricultura y Riego. 2017.** Diagnóstico de crianzas priorizadas para el plan ganadero 2017-2021. Lima: MINAGRI. 69 p.
  53. **[MINAGRI] Ministerio de Agricultura y Riego. 2019.** Situación de las actividades de crianza y producción de caprinos. [Internet], [12 abril 2019]. Disponible en: <http://minagri.gob.pe/portal/40-sector-agrario/situacion-delasactividades-de-crianza-y-produccion/299-caprinos?limitstart=0>
  54. **Morris RS, Pfeiffer DU, Jackson R. 1994.** The epidemiology of *Mycobacterium bovis* infection. Vet Microbiol 40(1-2): 153-177.
  55. **Muñoz-Mendoza M, de Juan L, Menéndez S, Ocampo A, Mourelo J, Sáez JL, Domínguez L, Gortázar C, García JF, Balseiro A. 2012.** Tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium caprae* in sheep. Vet J 191: 267-269. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.05.006>
  56. **Muñoz-Mendoza M, Romero B, García-Marín JF, Menéndez S, Mourelo J, Sáez JL, Balseiro A. 2015.** Tuberculosis en ovino: epidemiología, patología y evaluación de técnicas diagnósticas. XL Congreso Nacional SEOC. España.
  57. **Napp S, Allepuz A, Mercader I, Nofrarías M, López-Soria S, Domingo M, Romero B, Bezos J, Pérez de Val B. 2013.** Evidence of goats acting as domestic reservoirs of bovine tuberculosis. Vet Rec 172(25): 663. <https://dx.doi.org/10.1136/vr.101347>
  58. **Naugle AL, Schoenbaum M, Hench CW, Henderson OL, Shere J. 2014.** Bovine tuberculosis eradication in the United States. A century progress. En: Thoen CO, Steele JH, Kaneene JB, eds. Zoonotic tuberculosis – *Mycobacterium bovis* and other pathogenic mycobacteria. 3ª ed. Iowa: Wiley Blackwell. p 235-251.



59. **Navarro J. 2015.** Estrategias para la mejora de la eficacia de los métodos de diagnóstico en las campañas de saneamiento de tuberculosis caprina. En: Balseiro A, Gortázar C, eds. Tuberculosis animal: investigación y control en España. Asturias: SERIDA. p 75-78.
60. **Niemann D. 2013.** Raising goats naturally – The complete guide to milk, eat and more. Isla Gabriola: New Society Publishers. 280 p.
61. **[OIE] World Organisation for Animal Health. 2009.** Tuberculosis bovina. Manual terrestre de la OIE. 7ª ed. Paris: OIE. 18 p.
62. **Olsen I, Barletta RG, Thoen CO. 2010.** *Mycobacterium*. En: Gyles CL, Prescott JF, Songer G, Thoen CO, eds. Pathogenesis of bacterial infections in animals. 4ª ed. Iowa: Blackwell Publishing. p 113-132.
63. **Pérez de Val B, Vidal E, Nofrarías M, López-Soria S, Cardona P-J, Domingo M. 2014.** Assessment of goat tuberculosis model for use in vaccine trials. *Procedia Vaccinol* 8: 43-49. <https://dx.doi.org/10.1016/j.provac.2014.07.008>
64. **Pesciaroli M, Alvarez J, Boniotti MB, Cagiola M, Di Marco V, Marianelli C, Pacciarini M, Pasquali P. 2014.** Tuberculosis in domestic animal species. *Res Vet Sci* 97: S78-S85. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.05.015>
65. **Porras O. 2008.** Vacunación: esquemas y recomendaciones generales. *Acta Pediátr Costarric* 20(2): 65-76.
66. **Prodinger WM, Indra A, Koksalan OK, Kilicaslan Z, Richter E. 2014.** *Mycobacterium caprae* infection in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther* 12(12): 1501-1513. <https://dx.doi.org/10.1589/14787210.2014.974560>
67. **Quinn PJ, Markey BK, Leonard FC, Fitzpatrick ES, Fanning S. 2016.** *Mycobacterium* species. En: Concise review of veterinary microbiology. 2ª ed. Iowa: Wiley Blackwell. p 54-57.
68. **Ramírez R, Maldonado J. 2013.** Evasión molecular de la activación del macrófago bovino por *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis*. *Rev MVZ Córdoba* 18(3): 3897-3907.
69. **Rodríguez E, Sánchez LP, Herrera L, Jiménez MS, Samper S, Iglesias MJ. 2009.** Human tuberculosis due *Mycobacterium bovis* and *M. caprae* in Spain, 2004-2007. *Int J Tuberc Lung Dis* 13(12): 1536-1541.

70. **Romero B. 2012.** Tuberculosis bovina: epidemiología molecular y su implantación en sanidad animal y salud pública. Tesis de doctorado. Madrid: Universidad Complutense. 247 p.
71. **Sanchez J, Tomás L, Ortega N, Buendía AJ, del Río L, Salinas J, Bezos J, Caro MR, Navarro JA. 2011.** Microscopical and immunological features of tuberculoid granulomata and cavitary pulmonary tuberculosis in naturally infected goats. *J Comp Path* 145: 107-117. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.12.006>
72. **[SENASA] Servicio Nacional de Sanidad Agraria. 2018.** Normas generales sobre enfermedades infecciosas: tuberculosis bovina. [Internet], [15 enero 2019]. Disponible en: <https://www.senasa.gob.pe/senasa/normasgenerales-sobre-enfermedadesinfecciosas-tuberculosis-bovina/>
73. **[SENASA] Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria. 2019.** Programa nacional de control y erradicación de la tuberculosis bovina. [Internet], [12 abril 2019]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/senasa/programassanitarios/cadenaanimal/bovinos-y-bubalinos/bovinos-y-bubalinosproduccion-primaria/tuberculosisbovina>
74. **Sheridan M. 2011.** Progress in tuberculosis eradication in Ireland. *Vet Microbiol* 151: 160-169. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.02.040>
75. **Tamay de Dios L, Ibarra C, Velasquillo C. 2013.** Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *Investigación en discapacidad* 2(2): 70-78.
76. **Thoen CO, Barletta RG. 2014.** Pathogenesis of tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*. En: Thoen CO, Steele JH, Kaneene JB, eds. *Zoonotic tuberculosis – Mycobacterium bovis and other pathogenic mycobacteria*. 3ª ed. Iowa: Wiley Blackwell. p 51-62.
77. **Thoen CO, LoBue PA, Enarson DA. 2014.** Tuberculosis in animals and humans: An introduction. En: Thoen CO, Steele JH, Kaneene JB, eds. *Zoonotic tuberculosis – Mycobacterium bovis and other pathogenic mycobacteria*. 3ª ed. Iowa: Wiley Blackwell. p 3-7.
78. **Vallejo R, García JF, Juste RA, Muñoz-Mendoza M, Salguero FJ, Balseiro A. 2018.** Immunohistochemical characterization of tuberculosis lesions in

- sheep naturally infected with *Mycobacterium bovis*. BMC Vet Res 14: 154.  
<https://dx.doi.org/10.1186/s12917-018-1476-2>
79. **van der Burgt GM, Drummond F, Crawshaw T, Morris S. 2013.** An outbreak of tuberculosis in Lleyn sheep in the UK associated with clinical signs. Vet Rec 172: 69. <https://dx.doi.org/10.1136/vr.101048>
  80. **Vergara G, Delgado A. 2011.** Prevalencia de tuberculosis caprina en la provincia de Barranca. Rev Inv Vet Perú 22(3): 268-273.
  81. **Vidal E, Arrieta-Villegas C, Grasa M, Mercader I, Domingo M, Pérez de Val B. 2017.** Field evaluation of the efficacy of *Mycobacterium bovis* BCG vaccine against tuberculosis in goats. BMC Vet Res 13: 252.  
<https://dx.doi.org/10.1186/s12917-017-1182-5>
  82. **Vidal E, Grasa M, Perálvarez T, Martín M, Mercader I, Pérez de Val B. 2018.** Transmission of tuberculosis caused by *Mycobacterium caprae* between dairy sheep and goats. Small Ruminant Res 158: 22-25.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.smallrumres.2017.11.010>
  83. **[VISAVET] Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria. 2015.** Realización de las pruebas de intradermotuberculinización y gamma-interferón. Programa nacional de erradicación de tuberculosis bovina 2015-2016. Madrid: Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente. 17 p.
  84. **Vordermeier HM, Pérez de Val B, Buddle BM, Villarreal-Ramos B, Jones GJ, Hewinson RG, Domingo M. 2014.** Vaccination of domestic animals against tuberculosis: Review of progress and contributions to the field of the TBSTEP project. Res Vet Sci 97: S53-S60.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.04.015>
  85. **Winter A, Phythian C. 2013.** Sheep health, husbandry and disease – A photographic guide. Wiltshire: The Crowood Press. 630 p.
  86. **Zachary JF. 2012.** Mechanisms of microbial infections. En: Zachary JF, McGavin MD, eds. Pathologic basis of veterinary disease. 5ª ed. Missouri: Elsevier Mosby. p 147-241.
  87. **Zanardi G, Boniotti MB, Gaffuri A, Casto B, Zanoni M, Pacciarini ML. 2013.** Tuberculosis transmisión by *Mycobacterium bovis* in a mixed cattle and goat herd. Res Vet Sci 95: 430-433.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.04.019>

## **Anexo 1.**